



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 35 496 T2** 2008.03.13

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 175 398 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 35 496.2**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/11847**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 930 289.4**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/066556**
(86) PCT-Anmeldetag: **01.05.2000**
(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **09.11.2000**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **30.01.2002**
(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **11.07.2007**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **13.03.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 209/34** (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01)
C07D 491/10 (2006.01)
C07D 209/96 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 317/00 (2006.01)
C07D 319/00 (2006.01)
C07D 311/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
183058 P **04.05.1999** **US**
552632 **19.04.2000** **US**
(73) Patentinhaber:
Wyeth, Madison, N.J., US
(74) Vertreter:
Gramm, Lins & Partner GbR, 30173 Hannover
(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE

(72) Erfinder:
FENSOME, Andrew, Wayne, PA 19087, US;
MILLER, Lori L., Wayne, PA 19087, US; ULLRICH,
John W., Schwenksville, PA 19473, US; BENDER,
Reinhold H., Valley Forge, PA 19481, US; ZHANG,
Puwen, Audubon, PA 19403, US; WROBEL, Jay E.,
Lawrenceville, NJ 08648, US; ZHI, Lin, San Diego,
CA 92129, US; JONES, Todd K., Solana Beach, CA
92075, US; TEGLEY, Christopher M., Thousand
Oaks, CA 91360, US; EDWARDS, James P., San
Diego, CA 92129, US

(54) Bezeichnung: **INDOLINDERIVATE ALS PROGESTERON ANTAGONISTEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft Verbindungen, die Antagonisten des Progesteronrezeptors sind, ihre Herstellung und Verwendung.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Intrazelluläre Rezeptoren (IR) bilden eine Klasse von strukturell miteinander in Beziehung stehenden Genregulatoren die als „Ligandenabhängige Transkriptionsfaktoren“ bekannt sind (R. M. Evans, Science, 240,889,1988). Die Steroid Rezeptor Familie ist eine Untergruppe der IR Familie, einschließlich Progesteron Rezeptor (PR) Estrogen Rezeptor (ER), Androgen Rezeptor (AR), Glucocorticoid Rezeptor (GR), und Mineralcorticoid Rezeptor (MR).

[0003] Das natürliche Hormon oder der Ligarad für die PR ist das Steroid Progesteron, aber auch synthetische Verbindungen, wie Medroxyprogesteronacetat oder Levonorgestrel, wurden hergestellt, um als Liganden zu dienen. Wenn einmal ein Ligand in der die Zelle umgebenden Flüssigkeit vorhanden ist, geht dieser über passive Diffusion durch die Membran und bindet an den IR um einen Rezeptor/Ligandenkomplex auszubilden. Dieser Komplex bindet an die spezifischen Genpromotoren, die in der DNA der Zelle vorhanden sind. Einmal an die DNA gebunden moduliert dieser Komplex die Produktion von RNA und durch diese Gen kodiertes Protein.

[0004] Eine Verbindung die an einen IR bindet und die Wirkung des natürlichen Hormons nachahmt wird als Agonist bezeichnet, während eine Verbindung, die die Wirkung des Hormons hemmt, als Antagonist bezeichnet wird.

[0005] PR Antagonisten können zur Verhütung verwendet werden. In diesem Zusammenhang können sie entweder alleine, (Ulmann, et al, Ann. N. Y. Acad. Sci., 261, 248, 1995), in Kombination mit einem PR Antagonisten, (Kekkonen, et al, Fertility and Sterility, 60, 610, 1993) oder in Kombination mit einem Teil ER Antagonisten, wie Tamoxifen, (WO 96/19997 A1 July 4, 1996) verabreicht werden.

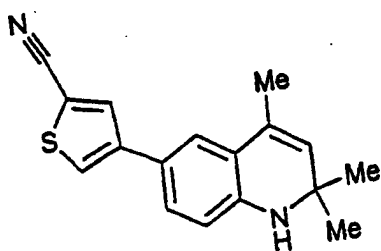
[0006] PR Antagonisten können zur Behandlung von hormonabhängigen Brustkrebs nützlich sein, (Horwitz, et al, Horm. Cancer, 283, pub: Birkhaeuser, Boston, Mass., ed, Vedeckis) genauso wie bei Gebärmutter- und Eierstockkrebs. PR Antagonisten können weiterhin nützlich sein bei der Behandlung von nicht-malignen chronischen Bedingungen, wie Fibromen, (Murphy, et al J. Clin. Endo. Metab., 76, 513, 1993), und Endometriose (Kettel, et al, Fertility and Sterility, 56, 402, 1991).

[0007] PR Antagonisten können weiterhin bei der Hormonersatztherapie bei Postmenopausalen Patienten in Kombination mit einem Teil ER Antagonisten, wie Tamoxifen, (U. S. 5,719,136) nützlich sein.

[0008] PR Antagonisten, wie Mifepriston und Onapriston wurden in einem Modell des hormonabhängigen Prostatakrebses als wirksam gezeigt, dies deutet darauf hin, das sie bei der Behandlung dieses Zustandes im Mann nützlich sein können, (Michna. et al, Ann. N. Y. Acad. Sci., 761, 224, 1995).

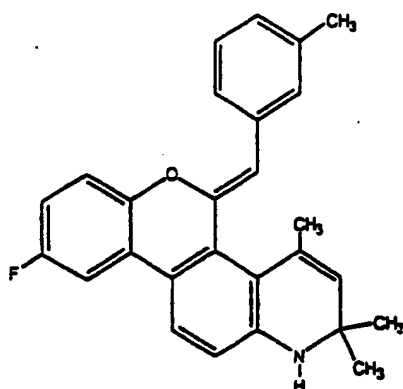
[0009] Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten sich kompetitive Inhibitoren der Progesteronbindung an PR und wirken als Antagonisten in funktionellen in-vitro oder in-vivo Modellen, entweder. Diese Verbindungen können zur Verhütung verwendet werden, zur Behandlung von Fibromen, Endometriosen, Brust-, Uterus-, Eierstock und Prostatakrebs und, in der Postmenopausalen Hormonersatztherapie.

[0010] Von Jones, et al, (U. S. 5,688,810) wird ein PR Antagonist Dihydroquinolin (A) beschrieben.

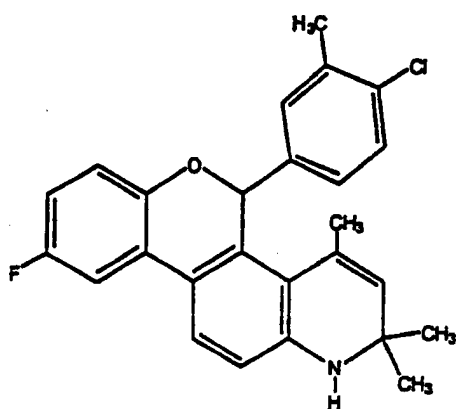


A

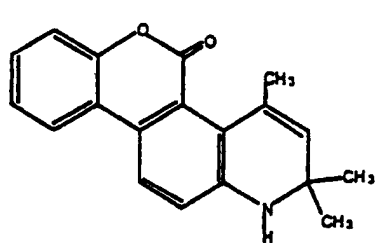
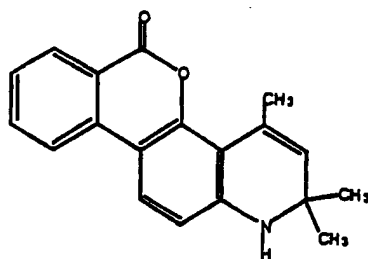
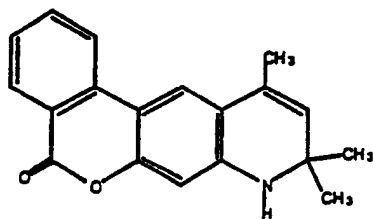
[0011] Jones, et al, beschreibt das Enoether B (U. S. 5,693,646), als PR Liganden.

**B**

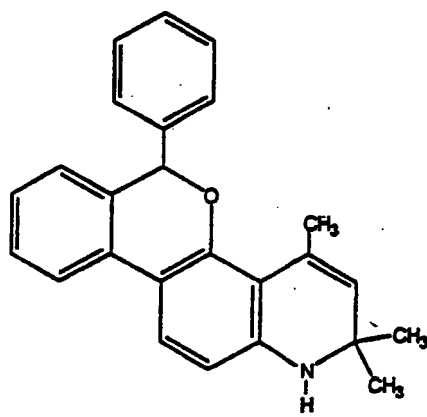
[0012] Jones, et al, beschreibt die Verbindung C, (U. S. 5,396,127) als PR Liganden.

**C**

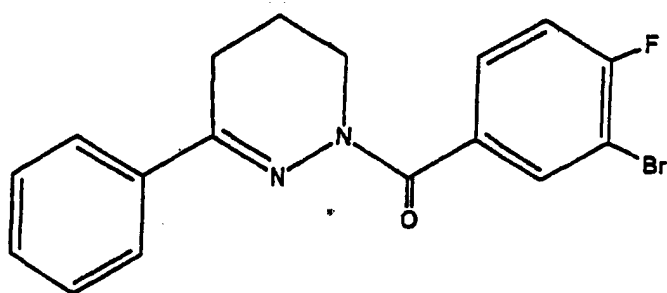
[0013] Zhi, et al, beschreibt die Lactone D, E und F als PR Antagonisten (J. Med. Chem., 41, 291, 1998).

**D****E****F**

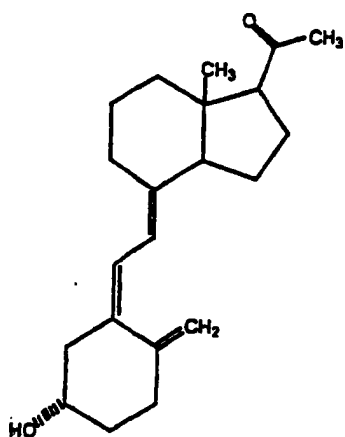
[0014] Zhi, et al, beschreibt den Ether G als PR Antagonisten (J. Med. Chem., 41, 291, 1998).

**G**

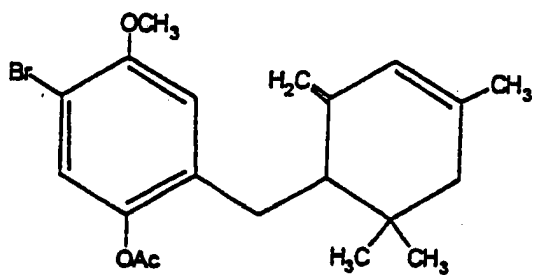
[0015] Combs, et al, beschreibt das Amid H als Liganden für den PR (J. Med. Chem., 38, 4880, 1995).

**H**

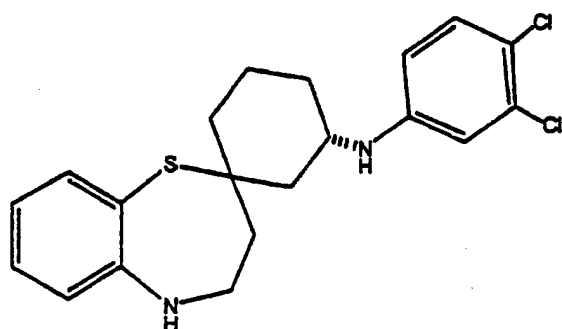
[0016] Perlman, et al, beschreibt das Vitamin D analog I als PR Ligand, (Tet. Letters, 35, 2295, 1994).

**I**

[0017] Hamann, et al, beschreibt den PR Antagonisten J (Ann. N. Y. Acad. Sci., 761, 383, 1995).

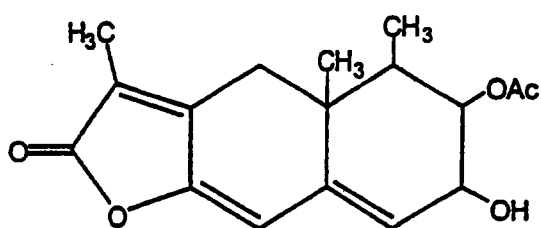
**J**

[0018] Chen, et al, beschreibt den PR Antagonisten K (Chen, et al, POI-37, 16th Int. Cong. Het Chem., Montanta, 1997).



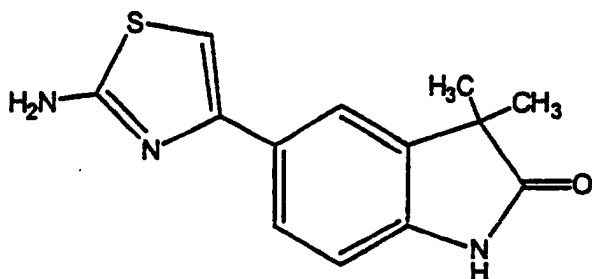
K

[0019] Kurihari, et. al., beschreibt den PR Liganden L (J. Antibiotics, 50, 360, 1997).



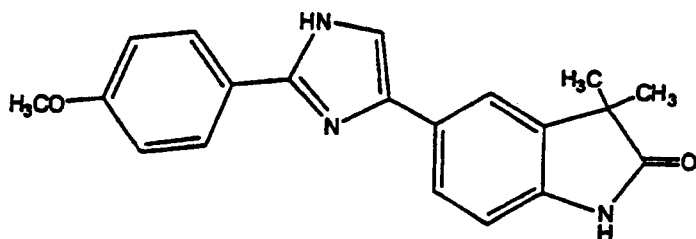
L

[0020] Kuhla, et al, beschreibt das Oxindol M als eines mit herzstärkender Wirkung, (WO 86/03749).



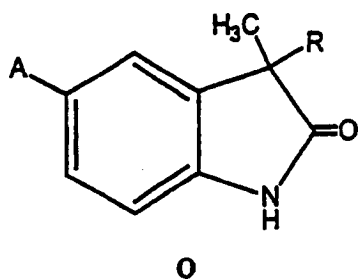
M

[0021] Weber lehrt das Oxindol N für cardiovasculäre Indikationen (WO 91/06545).



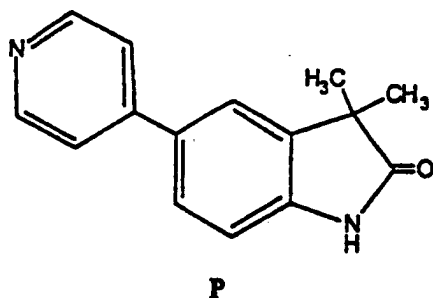
N

[0022] Fischer, et al, beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen einschließlich der generischen Struktur O (U. S. 5,543,516).

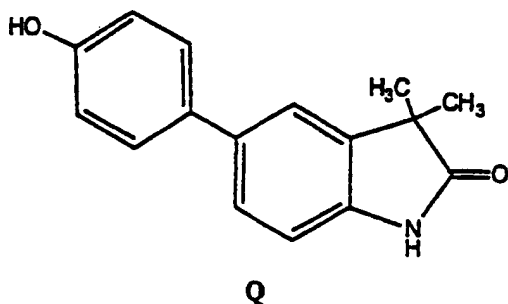


R = verschiedene

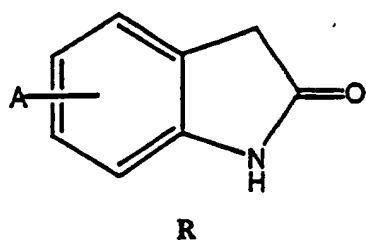
[0023] Singh, et al, beschreibt den PDI III Inhibitor P (J. Med. Chem., 37, 248, 1994).



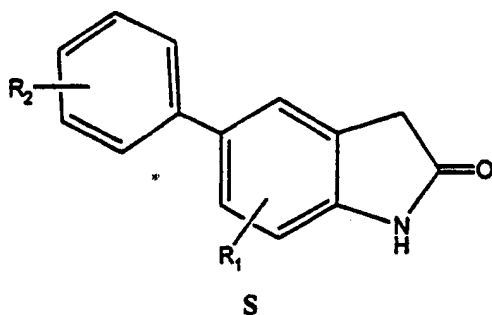
[0024] Andreani, et al, beschreibt das cytotoxische Agens Q (Acta. Pharn. Nord., 2, 407, 1990).



[0025] Binder, et al, beschreibt die Struktur R, die eine Zwischenstufe zur Herstellung von COX II Inhibitoren ist (WO 97/13767).



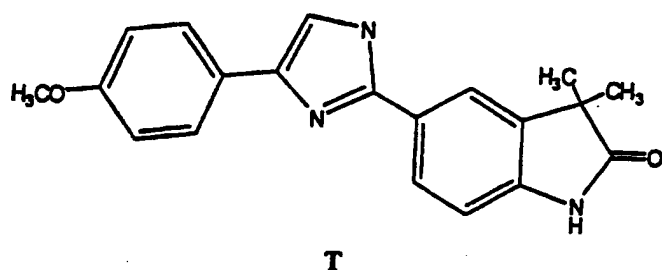
[0026] Walsh beschreibt das Oxindol S als eine Zwischenstufe, (U. S. 4,440,785, U. S. 4,670,566).



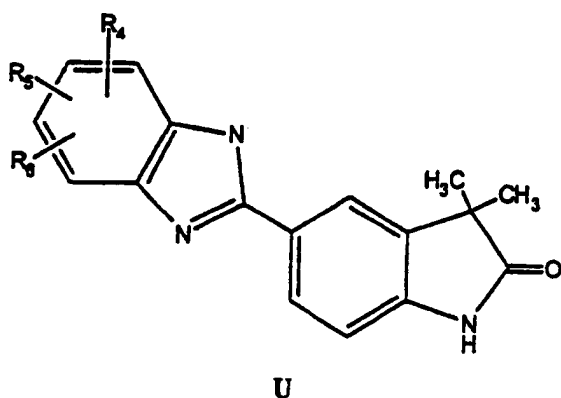
R1 = F, Cl, Br, alkyl. NH₂

R₂ = alkyl, alkoxy, F, Cl, NH₂, CF₃

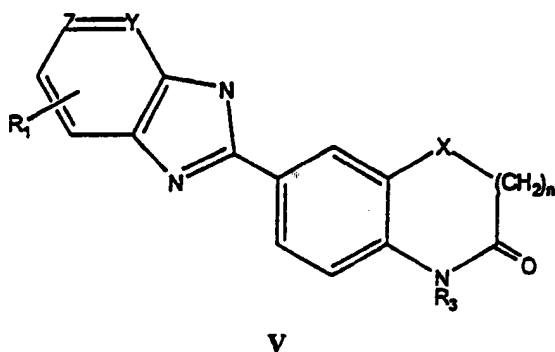
[0027] Bohr, et al, beschreibt das Oxindol T als cardiovasculäres Mitt (WO 91/06545).



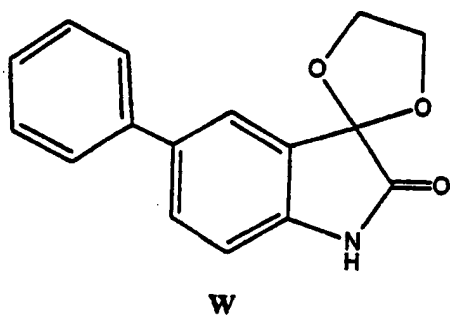
[0028] Bohr, et al, beschreibt die allgemeine Struktur U, (WO 91/04974).



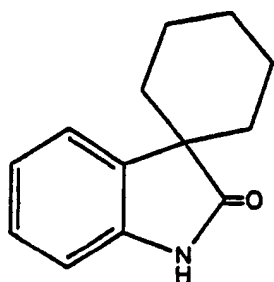
[0029] JP 63112584A beschreibt die generische Struktur V:



[0030] Boar, et al, beschreibt das Dioxolan W als eine Zwischenstufe zur Herstellung von Acetylcholinesterase Inhibitoren (WO 93/12085 A1).



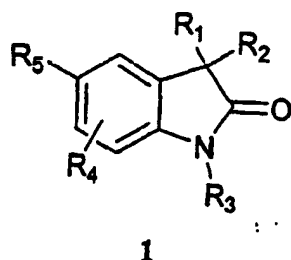
[0031] Kenda, et al, beschreibt Verfahren zur Herstellung von 3,3-substituierte Oxindolen, z. B. X, die erfindungsgemäß verwendet werden können, (Synth. Commun., 12, 1, 1982).



Beschreibung der Erfindung

[0032] Die Erfindung umfasst Verbindungen der Klassen (i), (ii), (iii), oder (iv) ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

(i) einer Verbindung der Formel 1:



wobei:

R_1 und R_2 miteinander verbunden sind, um einen Ring auszubilden, umfassend $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2-$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2-$; und $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{alkyl})\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

n ist eine ganze Zahl von 0 bis 5;

m ist eine ganze Zahl von 1 bis 4;

p ist eine ganze Zahl von 1 bis 4;

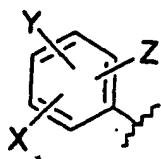
R_3 ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, OH, NH_2 , C_1 bis C_6 Alkyl, substituiertes C_1 bis C_6 Alkyl, C_3 bis C_6 Alkenyl, Alkynyl, substituiertes Alkynyl und COR^A ;

R^A ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, C_1 bis C_3 Alkyl, substituiertes C_1 bis C_3 Alkyl, C_1 bis C_3 Alkoxy, substituiertes C_1 bis C_3 Alkoxy, C_1 bis C_3 Aminoalkyl und substituiertes C_1 bis C_3 Aminoalkyl;

R_4 ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend H, Halogen, ON, NH_2 , C_1 bis C_6 Alkyl, substituiertes C_1 bis C_6 Alkyl, C_1 bis C_6 Alkoxy, substituiertes C_1 bis C_6 Alkoxy, C_1 bis C_6 Aminoalkyl und substituiertes C_1 bis C_6 Aminoalkyl;

R_5 ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus a), b), c) und d):

a) ein substituierter Benzolring enthaltend die Substituenten X, Y und Z, wie unten dargestellt:



wobei

X ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogen, OH, CN, C_1 bis C_3 Alkyl, substituiertes C_1 bis C_3 Alkyl, C_1 bis C_3 Alkoxy, substituiertes C_1 bis C_3 Alkoxy, C_1 bis C_3 Thioalkyl, substituiertes C_1 bis C_3 Thioalkyl, $\text{S}(\text{O})$ alkyl, $\text{S}(\text{O})_2$ alkyl, C_1 bis C_3 Aminoalkyl, substituiertes C_1 bis C_3 Aminoalkyl, NO_2 , C_1 bis C_3 Perfluoroalkyl, 5 oder 6-gliedriger Heterozyklus, der in seinem Grundgerüst 1 bis 3 Heteroatome enthält, COR^B , OCOR^B und NR^CCOR^B ;

R^B ist H, C_1 bis C_3 Alkyl, substituiertes C_1 bis C_3 Alkyl, Aryl, substituiertes Aryl, C_1 bis C_3 Alkoxy, substituiertes C_1 bis C_3 Alkoxy, C_1 bis C_3 Aminoalkyl oder substituiertes C_1 bis C_3 Aminoalkyl;

R^C ist H, C_1 bis C_3 Alkyl, oder substituiertes C_1 bis C_3 Alkyl;

Y und Z sind unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, CN, NO_2 , C_1 bis C_3 Alkoxy, C_1 bis C_3 Alkyl und C_1 bis C_3 Thioalkyl;

b) ein 5-gliedriger Heterozyklus, der in seinem Grundgerüst 1, 2 oder 3 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus O, S, SO, SO_2 und NR_6 enthält und ein oder zwei unabhängige Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, CN, NO_2 , C_1 bis C_3 Alkyl, C_1 bis C_3 Alkoxy, C_1 bis C_3 Aminoalkyl,

COR^D und NR^ECOR^D enthält; unter der Bedingung, dass wenn R₅ ein 5-gliedriger Heterozyklus ist, der in seinem Grundgerüst ein NR₆-Heteroatom enthält und an der 2-Position des Ringes gebunden ist, kein CN-Substituent an der 5-Position vorliegt;

c) ein 6-gliedriger Heterozyklus, der in seinem Grundgerüst 1 oder 2 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus O, S, SO, SO₂ und NR₆ enthält und ein oder zwei unabhängige Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, CN, NO₂, C₁ bis C₃ Alkyl, C₁ bis C₃ Alkoxy, C₁ bis C₃ Aminoalkyl, COR^D und NR^ECOR^D enthält;

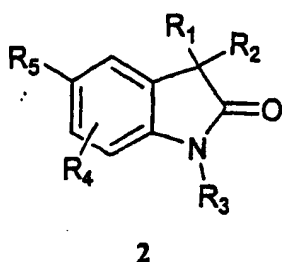
R^D ist H, C₁ bis C₃ Alkyl, substituiertes C₁ bis C₃ Alkyl, Aryl, substituiertes Aryl, C₁ bis C₃ Alkoxy, substituiertes C₁ bis C₃ Alkoxy, C₁ bis C₃ Aminoalkyl und substituiertes C₁ bis C₃ Aminoalkyl;

R^E ist H, C₁ bis C₃ Alkyl oder substituiertes C₁ bis C₃ Alkyl;

R₆ ist H oder C₁ bis C₃ Alkyl; und

d) eine Indol-4-yl, Indol-7-yl oder Benzo-2-Thiopheneinheit, die Einheit ist gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Niederalkyl, CN, NO₂, Niederalkoxy und CF₃;

ii) eine Verbindung der Formel 2:



wobei

R₁ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, Alkyl, substituiertes Alkyl, OH, O(Alkyl), O(substituiertes Alkyl), O(Acetyl), Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Alkylaryl, Alkylheteroaryl, 1-propinyl, und 3-propinyl;

R₂ ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, substituiertes Alkyl, OH, O(Alkyl), O(substituiertes Alkyl), O(Acetyl), Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Alkylaryl, Alkylheteroaryl, 1-Propinyl und 3-Propinyl;

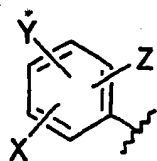
R₃ ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, OH, NH₂, C₃ bis C₆ Alkenyl, Alkynyl, substituiertes Alkynyl und COR^A;

R^A ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, C₁ bis C₃ Alkyl, substituiertes C₁ bis C₃ Alkyl, C₁ bis C₃ Alkoxy, substituiertes C₁ bis C₃ Alkoxy, C₁ bis C₃ Aminoalkyl und substituiertes C₁ bis C₃ Aminoalkyl;

R₄ ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, CN, NH₂, C₁ bis C₆ Alkyl, substituiertes C₁ bis C₆ Alkyl, C₁ bis C₆ Alkoxy, substituiertes C₁ bis C₆ Alkoxy, C₁ bis C₆ Aminoalkyl und substituiertes C₁ bis C₆ Aminoalkyl;

R₅ ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend a), b), c) und d):

a) ein substituiertes Benzolring enthaltend die Substituenten X, Y und Z, wie unten dargestellt:



wobei

X ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogen, OH, CN, C₁ bis C₃ Alkyl, substituiertes C₁ bis C₃ Alkyl, C₁ bis C₃ Alkoxy, substituiertes C₁ bis C₃ Alkoxy, C₁ bis C₃ Thioalkyl, substituiertes C₁ bis C₃ Thioalkyl, S(O)Alkyl, S(O)₂Alkyl, C₁ bis C₃ Aminoalkyl, substituiertes C₁ bis C₃ Aminoalkyl, NO₂, C₁ bis C₃ Perfluoralkyl, 5- oder 6-gliedriger Heterozyklus, der in seinem Grundgerüst 1 bis 3 Heteroatome, COR^B, OCOR^B und NR^C-COR^B enthält;

R^B ist H, C₁ bis C₃ Alkyl, substituiertes C₁ bis C₃ Alkyl, Aryl, substituiertes Aryl, C₁ bis C₃ Alkoxy, substituiertes C₁ bis C₃ Alkoxy, C₁ bis C₃ Aminoalkyl oder substituiertes C₁ bis C₃ Aminoalkyl;

R^C ist H, C₁ bis C₃ Alkyl oder substituiertes C₁ bis C₃ Alkyl; Y und Z sind unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, CN, NO₂, C₁ bis C₃ Alkoxy, C₁ bis C₃ Alkyl und C₁ bis C₃ Thioalkyl;

b) ein 5-gliedriger Heterozyklus, der in seinem Grundgerüst 1 oder 3 Heteroatome auswählt aus der Gruppe bestehend aus O, S, SO, SO₂ und NR₆ enthält und 1 oder 2 unabhängig voneinander ausgewählte Substituenten aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, CN, NO₂, C₁ bis C₃ Alkyl, C₁ bis C₃ Alkoxy, C₁ bis C₃ Amino-

alkyl, COR^D und NR^ECOR^D enthält;

unter der Bedingung, dass, wenn R_5 ein 5-gliedriger Heterozyklus ist, der in seinem Grundgerüst ein NR_6 Heteroatom enthält und dieser an der 2-Position des Rings ist, kein CN-Substituent an der 5-Position vorliegt;

c) ein 6-gliedriger Heterozyklus, der in seinem Grundgerüst 1 Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus O, S, SO, SO_2 und NR_6 enthält und ein oder zwei unabhängig voneinander ausgewählte Substituenten aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, CN, NO_2 , C_1 bis C_3 Alkyl, C_1 bis C_3 Alkoxy, C_1 bis C_3 Aminoalkyl, COR^D und NR^ECOR^D enthält;

R^D ist H, C_1 bis C_3 Alkyl, substituiertes C_1 bis C_3 Alkyl, Aryl, substituiertes Aryl, C_1 bis C_3 Alkoxy, substituiertes C_1 bis C_3 Alkoxy, C_1 bis C_3 Aminoalkyl und substituiertes C_1 bis C_3 Aminoalkyl;

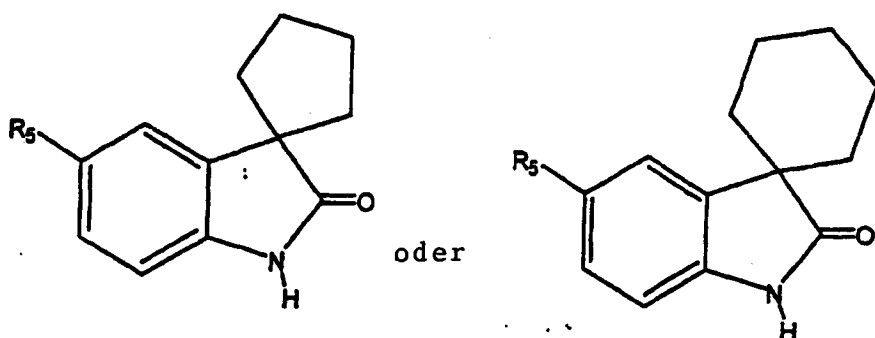
R^E ist H, C_1 bis C_3 Alkyl oder substituiertes C_1 bis C_3 Alkyl;

R_6 ist H oder C_1 bis C_3 Alkyl und

d) eine Indol-4-yl, Indol-7-yl oder Benzo-2-Thiopheneinheit, die Einheit ist gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Niederalkyl, CN, NO_2 , Niederalkoxy und CF_3 ;

iii) eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 5-(3-Nitro-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-on, 5-(3-Chloro-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-on, 3-(7'-Nitro-1', 2'-dihydro-2'-oxospiro-cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-5-fluoro-benzonitril, 3-(1',2'-Dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol-5'-yl) benzaldehyd oxim, 3-(1',2'-Dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol-5'-yl)benzaldehyd methyloximether, 2-fluoro-4(1',2'-Dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol-5'-yl)benzaldehydoxim und 2-fluor-3-(1',2'-Dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol-5'-yl)benzaldehydoxim; und

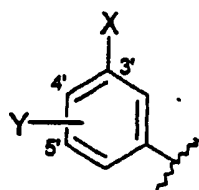
iv) eine Verbindung der Struktur



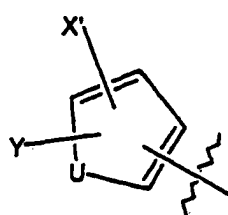
wobei:

R_5 (a), (b) oder (c) ist:

(a) ein substituiertes Benzolring enthaltend die Substituenten X und Y wie unten gezeigt:



X ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, CN, C_1 bis C_3 Alkoxy, C_1 bis C_3 Alkyl, NO_2 , C_1 bis C_3 Perfluoralkyl, 5-gliedriger Heterozyklus, der in seinem Grundgerüst 1 bis 3 Heteroatome enthält und C_1 bis C_3 Thioalkoxy; und Y ist ein Substituent an der 4'-Position oder 5'-Position des substituierten Benzolrings und ist ausgewählt aus der Gruppe aus H, Halogen, CN, NO_2 , C_1 bis C_3 Alkoxy, C_1 bis C_4 Alkyl und C_1 bis C_3 Thioalkyl;



wobei:

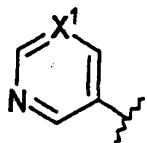
U = O, S oder NR_6 ist;

R_6 ist H, C_1 bis C_3 Alkyl oder C_1 bis C_4 CO_2 Alkyl;

X' ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, CN, NO₂, C₁ bis C₃ Alkyl und C₁ bis C₃ Alkoxy; unter der Bedingung, dass wenn X' CN ist, U ist nicht NR₆;

Y ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, F, CN, NO₂ und C₁ bis C₄ Alkyl, oder

(c) ein 6-gliedriger Ring der Struktur



wobei:

X¹ ist N oder CX²;

X² ist Halogen, CN oder NO₂;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon,

wobei

das substituierte Alkyl, substituierte Alkenyl, substituierte Alkynyl, substituierte Alkoxy, substituierte Aminoalkyl, substituierte Thioalkyl oder substituierte Alkyloxy unabhängig mit ein oder mehreren Substituenten substituiert ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, CN, OH, NO₂, Amino, Aryl, Heterozyklus, substituiertes Aryl, substituiertes Heterozyklus, Alkoxy, Aryloxy, substituiertes Alkyloxy, Alkylcarbonyl, Alkylcarboxy, Alkylamino und Arylthio; das substituierte Aryl ist substituiert mit 1 bis 4 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, CN, OH, NO₂, Amino, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Aryloxy, substituiertes Alkyloxy, Alkylcarbonyl, Alkylcarboxy, Alkylamino oder Arylthio;

der substituierte Heterozyklus oder Heteroaryl ist substituiert mit 1 bis 4 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, CN, OH, NO₂, Amino, Alkyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, substituiertes Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Aryloxy, substituiertes Alkyloxy, Alkylcarbonyl, Alkylcarboxy, Alkylamino und Arylthio.

[0033] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ein asymmetrisches Kohlenstoffatom aufweisen und einige der erfindungsgemäßen Verbindungen können ein oder mehrere asymmetrische Zentren aufweisen und können daher zu optischen Isomeren und Diastereomeren führen. Obwohl ohne Darstellung der Stereochemie gezeigt schließen die Formeln 1 und 2 der vorliegenden Erfindung solch optischen Isomere und Diastereomere ein, genauso wie die Racemate und die aufgetrennten, enantiomer reinen R- und S-Stereoisomere, ebenso wie andere Mischungen von R- und S-Stereoisomeren und pharmazeutisch annehmbaren Salzen davon.

[0034] Außer wenn anders angegeben, bezieht sich der hierin verwendete Ausdruck „alkyl“ auf sowohl geradkettigen als auch verzweigten Ketten gesättigter aliphatischer Kohlenwasserstoffgruppen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen; „alkenyl“ soll sowohl geradkettige als auch verzweigt-kettige Alkyl Gruppen mit ein oder zwei Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen einschließen, die zwei bis acht Kohlenstoffatome enthalten; „alkynyl“ Gruppe soll sowohl gerad-, als auch verzweigt-kettige Alkylketten mit mindestens ein oder zwei Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindungen einschließen, die zwei bis acht Kohlenstoffatome enthalten.

[0035] Die Ausdrücke „substituiertes Alkyl“, „substituiertes Alkenyl“ und „substituiertes Alkynyl“ beziehen sich auf Alkyl, Alkenyl und Alkynyl, wie vorgehend beschrieben, die ein oder mehrere Substituenten aus der Gruppe einschließlich Halogen, CN, OH, NO₂, Amino, Aryl, Heterozyklus, substituiertes Alkyl, substituiertes Heterozyklus, Alkoxy, Aryloxy, substituiertes Alkyloxy, Alkylcarbonyl, Alkylcarboxy, Alkylamino oder Arylthio einschließen. Diese Substituenten können an irgendeinem Kohlenstoff der Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl Gruppe gebunden sein, vorausgesetzt, dass diese Anbindung eine stabile chemische Einheit ergibt.

[0036] Der Ausdruck „Aryl“, wie er hierin verwendet wird, bezieht sich auf ein aromatisches System, dass ein einfacher Ring oder mehrfach aromatische Ringe die miteinander fusioniert oder miteinander verbunden sind, sein können, derart, das mindestens ein Teil der fusionierten oder verbundenen Ringe ein konjugiertes aromatisches System ausbilden. Die Arylgruppe schließen ein Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Anthryl, Tetrahydronaphthyl, Phenanthryl, sind aber nicht auf diese begrenzt.

[0037] Der Ausdruck „substituiertes Aryl“ bezieht sich auf Aryl, wie oben definiert, mit ein bis vier Substituenten aus der Gruppe einschließlich Halogen, CN, OH, NO₂, Amino, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Aryloxy, substituiertes Alkyloxy, Alkylcarbonyl, Alkylcarboxy, Alkylamino oder Arylthio.

[0038] Der Ausdruck „Heterozyklus“, wie er hierin verwendet wird, beschreibt einen stabilen vier bis sieben gliedrigen monozyklischen oder einen stabilen mehrfachzyklischen heterozyklischen Ring, der gesättigt, teil-

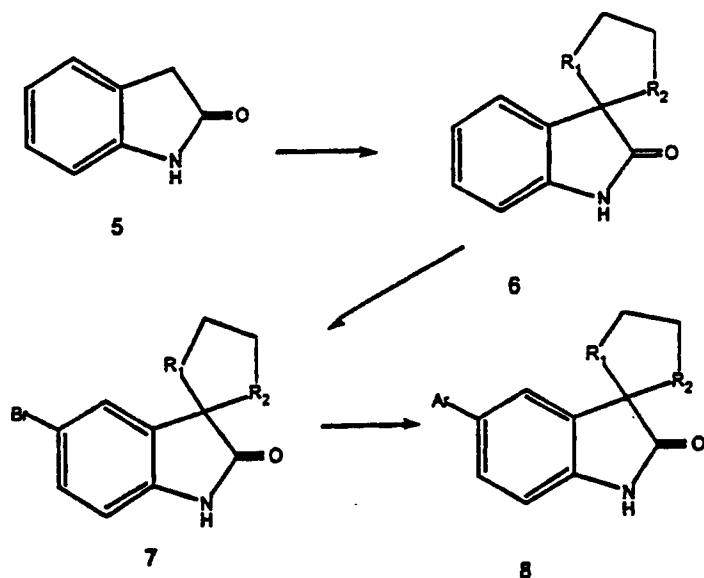
weise ungesättigt oder ungesättigt sein kann, und der aus Kohlenstoffatomen und ein bis vier Heteroatomen ausgewählt aus Gruppe einschließlich N, O und S Atomen, besteht. Die N und S Atome können oxidiert sein. Der heterozyklische Ring kann weiterhin einen multizyklischen Ring beinhalten, in dem irgendeine der oben definierten heterozyklischen Ringe fusioniert ist an einen Arylring. Der heterozyklische Ring kann an irgendeinem Heteroatom oder Kohlenstoffatom verknüpft sein, vorausgesetzt, dass die Struktur chemisch stabil ist. Solche heterozyklischen Gruppen schließen ein Tetrahydrofuran, Piperidinyl, Piperazinyl, 2-Oxopiridinyl, Azepinyl, Pyrrolidinyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Morpholinyl, Indolyl, Chinolinyl, Thienyl, Furyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Thiamorpholinyl, Thiamorphinylsulfoxid und Isochinolinyl ein, sind aber nicht auf diese begrenzt.

[0039] Der Ausdruck „substituierter Heterozyklus“ wie er hierin verwendet wird, beschreibt den oben genannten Heterozyklus mit ein bis vier Substituenten ausgewählt aus der Gruppe einschließlich Halogen, CN, OH, NO₂, Amino, Alkyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, substituiertes Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy, Aryloxy, substituiertes Alkyloxy, Alkylcarbonyl, Alkylcarboxy, Alkylamino oder Arylthio.

[0040] Der Ausdruck „Thioalkyl“ wie er hierin verwendet wird, bezieht sich auf die SR Gruppe, wobei R ein Alkyl oder substituiertes Alkyl, enthaltend ein bis acht Kohlenstoffatome, bevorzugt ein bis sechs Kohlenstoffatome, ist. Der Ausdruck „Alkyloxy“ wie er hierin verwendet wird, bezieht sich auf die OR Gruppe, wobei R ein Alkyl oder substituiertes Alkyl wie oben definiert ist. Der Ausdruck „Alkylcarbonyl“ bezieht sich hierin auf die RCO Gruppe, wobei R ein Alkyl oder substituiertes Alkyl, enthaltend ein bis acht Kohlenstoffatome, bevorzugt ein bis sechs Kohlenstoffatome, ist. Der Ausdruck „Alkylcarboxy“, wie er hierin verwendet wird, bezieht sich auf die COOR Gruppe, wobei R ein Alkyl oder substituiertes Alkyl, enthaltend ein bis acht Kohlenstoffatome, bevorzugt ein bis sechs Kohlenstoffatome, ist. Der Ausdruck „Aminoalkyl“ bezieht sich sowohl auf sekundäre als auch tertiäre Amine, wobei die Alkyl- oder substituierten Alkyl-Gruppen ein bis acht Kohlenstoffatome, bevorzugt ein bis sechs Kohlenstoffatome, aufweisen, diese können entweder gleich oder verschieden sein und der Verknüpfungspunkt ist an eine Stickstoffatom. Der Ausdruck „Halogen“ bezieht sich auf Cl, Br, F oder I.

[0041] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können gemäß den im folgenden beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Schema 1

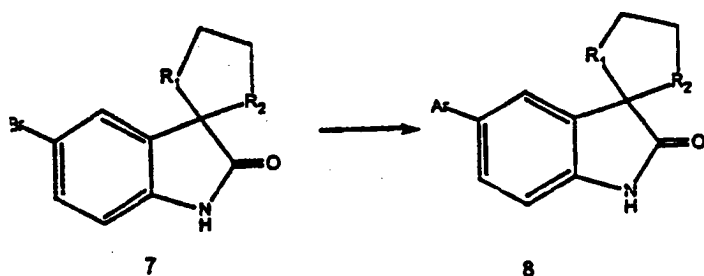


[0042] Gemäß Schema 1 wird, kommerziell erhältliches Oxindol 5 mit einer Mischung einer starken organmetallischen Base (z. B. Butyl-Lithium, Lithium-Diisopropylamid, Kalium-Hexamethyldisilazid) in einem inerten Lösungsmittel (z. B. THF, Diethyl-ether) oder Stickstoff bei reduzierter Temperatur (ca. -20°C) behandelt, (Kene, et al, Synth. Commun., 12, 1 1982). Das erhaltene Di-Anion wird anschließend mit einem Überschuss an Elektrophil, wie einem Alkylhalogenid, bevorzugt Iodid, behandelt. Wenn R₁ und R₂ miteinander verbunden sein sollen, wie das Produkt 6, das einen Spirozyklus in der Position drei aufweist, dann sollte das Elektrophil bifunktional sein, das heißt ein Diiodid. Eine anschließende Bromierung von 6 mit Brom in Essigsäure (ein anorganisches Ko-Lösungsmittel, wie Dichloromethane, kann, wenn notwendig, hinzugefügt werden) in Anwesenheit von Natriumacetat verläuft problemlos, um das Arylbromid 7 zu erhalten. Das Bromid 7 wird mit einem Palladium Salz (z. B. Tetrakis (triphenylphosphin) palladium (0), in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. THF, Di-

methoxyethan, Ethanol, Toluol) bei Raumtemperatur in inerter Atmosphäre (Argon, Stickstoff) umgesetzt. Die Mischung wird einschließend mit einer Arylboronsäure oder Boronsäureester und einer Base (Natriumcarbonat, Triethylamin, Calciumphosphat) in Wasser oder einer Flourquelle (Cäsiumfluorid) unter wasserfreien Bedingungen behandelt. Das notwendige Produkt 8 wird dann mit Standardverfahren isoliert und aufgereinigt.

[0043] Wenn R_1 und R_2 verschieden sind, dann wird das Zwischenprodukt δ durch Umsetzen des Dianions 5 mit einem Equivalent des Elektrophils R_1-X (X = Abgangsgruppe, z. B. I) umgesetzt. Die erhaltenen monoalkylierte Verbindung kann dann isoliert und wieder den Reaktionsbedingungen unterworfen werden unter Verwendung von R_2-X oder alternativ in-Situ zur zweiten Alkylierung mit R_2-X verwendet werden. Alternativ, wenn das gewünschte Produkt 8 $R_2 = H$ enthalten soll, dann kann das isolierte monoalkylierte Zwischenprodukt den folgenden Schritten unterworfen werden.

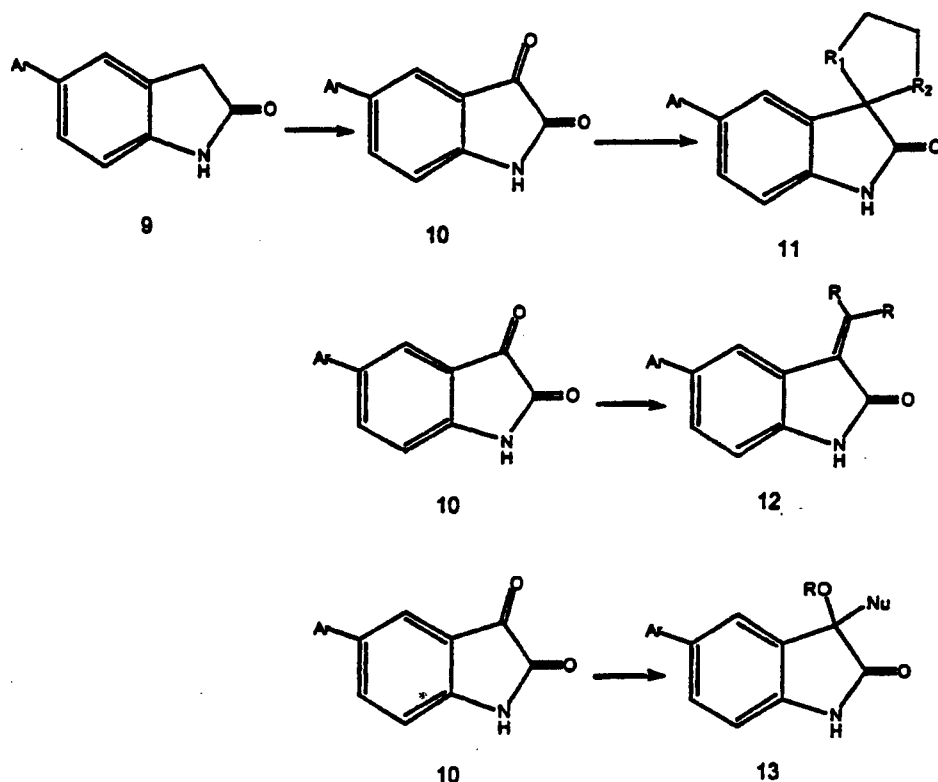
Schema 2



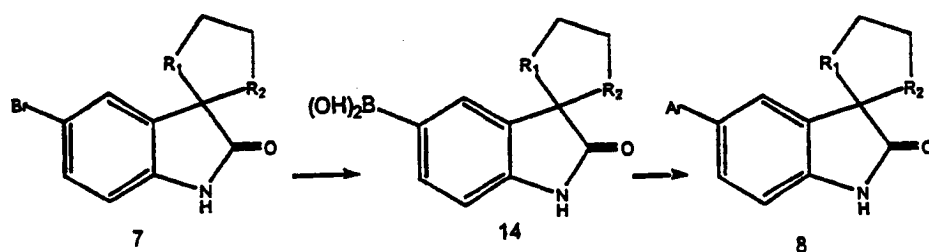
[0044] Andere Verfahren stehen weiterhin zur Kopplung der anhängenden Arylgruppe, Ar, an die Oxindol Plattform zur Verfügung, z. b. Umsetzung der Verbindung 7 mit einem Arylstannan, Zinkaryl oder Aryl Magnesiumhalogenid bei Anwesenheit von Palladium oder einem Nickelkatalysator (Schema 2). Die oben beschriebenen notwendigen Aryl Metallarten können durch Standardverfahren erhalten werden.

[0045] Andere Funktionalitäten können einfach in die 3-Position der Indolin-Plattform gemäß Schema 3 eingebracht werden. Die Oxidation des nicht-substituierten Indolins 9, bevorzugt unter neutralen oder sauren Bedingungen (z. B. Selendioxid in wasserfreiem Dioxan unter Rückfluss) führt zu Isatin 10. Die Verbindung 10 kann weiter funktionsiert werden, um einen Ketal 11 bereit zu stellen durch Behandlung mit einem Alkohol und einem Säurekatalysator unter dehydratisierenden Bedingungen. Alternativ kann die Reaktion von 10 mit einem zweiten Keton unter geeigneten Bedingungen (Piperidin in Toluol unter Rückfluss oder $TiCl_4/Zn$ in THF unter Rückfluss) zu dem Alkyldenderivaten 12 führen. Die Reaktion des Isatin 10 mit einem Grignard Reagenz oder einem Organolithium führte zu den tertiären Alkoholen 13 ($R = H$). Diese Alkohole können dann durch Alkylierung- oder Acetylierungsverfahren weiter funktionsiert werden.

Schema 3



Schema 4



[0046] Behandlung des Bromids 7 in einem wasserfreien Lösungsmittel (z. B. THF, Et₂O) mit einer starken Base (Natriumhydrid ist bevorzugt, Natriumhexamethyldisilazid, Kaliumhydrid) gefolgt von folgenden umsetzen bei reduzierter Temperatur (–50 bis –20°C) mit n-Butyllithium und N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin, und nach einem entsprechenden Zeitraum von einem Trialkylborat (Trimethyl- oder Triisopropylborat) ergibt nach saurer Aufarbeitung die Boronsäure 14 (Schema 4). Die Verbindung 14 kann dann unter Palladium-katalysierenden Bedingungen (Tetrakis (Triphenylphosphin) Palladium(0), Base (NaHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, Triethylamin, CsF), Lösungsmittel (Toluol/EtOH/Wasser, THF/Wasser, Dimethoxyethan/Wasser, wasserfreien Dimethoxyethan) mit einem Arylbromid, Aryljodid, Aryltrifluormethansulfonat von Arylfluorsulfonat umgesetzt werden, um die gewünschte Verbindung 8 bereit zu stellen. Eine alternative Strategie ist die Herstellung eines Organo-Zink- oder Magnesiumreagenz aus der Verbindung 7 und umsetzen dieser in-situ mit einem Arylbromid, Aryljodid, Aryltrifluormethansulfonat von Arylfluorsulfonat unter Palladium-katalysierenden Bedingungen, um die Verbindung 8 zu erhalten. Solch Organo-Zink- oder Magnesiumarten können hergestellt werden durch Behandeln von Bromid 7 in einem wasserfreien Lösungsmittel (z. B. THF, Et₂O) mit starken Basen (Natriumhydrid bevorzugt, Natriumhexamethyldisilazid, Kaliumhydrid) gefolgt von einem umsetzen bei reduzierter Temperatur (–50 bis –20°C) mit n-Butyllithium und N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin gefolgt nach einem entsprechenden Zeitraum vom umsetzen mit wasserfreiem Zinkchlorid oder Magnesiumbromid.

[0047] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Form ihres Salzes erhalten mit pharmazeutisch-

oder physiologisch annehmbaren Säuren oder Basen, verwendet werden. Diese Salze schließen ein die folgenden Salze mit anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure und, wenn geeignet, organische Säuren, wie Essigsäure, Oxzäure, Bersteinsäure und Maleinsäure, sind aber nicht hierauf begrenzt. Andere Salze schließen Salze mit Alkalimetallen oder Erdalkalimetallen wie Natrium, Kalium, Calcium oder Magnesium in Form von Estern, Carbarmaten und anderem herkömmlichen „Pro-Drug“ Formen, die, wenn sie in dieser Form verabreicht werden in die aktive Einheit in-vivo umgewandelt werden, ein.

[0048] Die Erfindung beinhaltet pharmazeutische Zusammensetzungen, die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur Behandlung verwendet werden, umfassend das Verabreichen in einer pharmazeutisch wirksamen Menge von ein oder mehreren der oben beschriebenen Verbindungen als Antagonisten des Progesteronrezeptors, bei einem Säugetier.

[0049] Die erfindungsgemäßen Progesteron-Rezeptor-Antagonisten, verwendet alleine oder in Kombination, können in Verhütungsverfahren und zur Behandlung und/oder Vorbeugung von benignen oder malignen neoplastischen Erkrankungen verwendet werden. Spezifische Verwendungen der erfindungsgemäßen Verbindungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen schließen die Behandlung und/oder Vorbeugung eines Geschwulstes in der Gebärmuskulatur, Endometriose, benigne Prostatahypertrophie, Karzinom- und Adenokarzinom des Endometriums, Eierstock, Brust, Kolon, Prostata, Hypophyse, Meningiom oder andere hormonabhängige Tumore ein. Weitere Verwendungen der erfindungsgemäßen Progesteronrezeptor Antagonisten schließen die Synchronisierung vom Zyklus im Viehbestand ein.

[0050] Wenn die Verbindungen für die oben genannten Verwendungen eingesetzt werden, können sie mit ein oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern oder Exzipienten kombiniert werden, z. B. Lösungsmittel, Diluenten und dergleichen und können oral verabreicht werden, in solchen Formen wie Tabletten, Kapseln, dispergierbaren Pulvern, Körnchen oder Suspensionen die z. B. von ca. 0,05 bis 5 % Suspendierungsmitteln enthalten, Sirupe enthalten z. B. von ca. 10 bis 50 % Zucker und Elexiere enthalten z. B. von ca. 20 bis 50 % Ethanol und dergleichen, oder paranteraler Form von sterilen injizierbaren Lösungen oder Suspensionen enthaltend von ca. 0,05 bis 5 % Suspendierungsmitteln in einem isotonischen Medium. Solche pharmazeutischen Preperationen können z. B. von ca. 25 bis ca. 90 % des wirksamen Inhaltsstoffes in Kombination mit dem Träger enthalten, üblicherweise zwischen ca. 5 % und 60 Gew-%.

[0051] Die wirksame Dosis des verwendeten wirksamen Inhaltsstoffes kann in Abhängigkeit von den bestimmten eingesetzten Verbindungen, den Verabreichungsweg und der Schwere der zu behandelnden Erkrankung variieren. Im Allgemeinen werden aber zufriedenstellende Ergebnisse erhalten, wenn die erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer täglichen Dosis von ca. 0,5 bis ca. 500 mg pro Kg Körpergewicht des Tieres verabreicht wird, bevorzugt in aufgeteilten Dosen 2 bis 4 mal am Tag oder in einer verzögert freisetzenden Form. Für die meisten Säugetiere ist die tägliche Gesamtdosis ca. 1 bis 100 mg, bevorzugt ca. 2 bis 80 mg. Die Dosierungsformen geeignet zur internen Verwendung umfassen ca. 0,5 bis 500 mg der wirksamen Verbindung in enger Vermischung mit einem festen oder flüssigen pharmazeutisch annehmbaren Träger. Dieses Behandlungsschema mit dieser Dosierung kann entsprechend eingestellt werden, um die optimalen therapeutischen Antworten zu erhalten. Z.B. können mehrere aufgeteilte Dosen täglich verabreicht werden oder die Dosis kann proportional reduziert werden, wie durch die Erfordernisse der therapeutischen Situation angezeigt.

[0052] Diese wirksamen Verbindungen können oral genauso wie intravenös, intramuskulär oder auf subkutanem Weg verabreicht werden. Feste Träger schließen ein Stärke, Lactose, Dicalciumphosphat, mikrokristalline Zellulose, Sukrose und Kaolin, während flüssige Träger einschließen steriles Wasser, Polyethylenglycol, nicht-ionische – Tenside und essbare Öle, wie Maiskeim-, Nuss- und Sesamöl, wie sie entsprechend der Natur des wirksamen Inhaltsstoffes und der gewünschten bestimmten Verabreichungsform möglich sind. Übliche zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendete Adjuvantien können vorteilhafterweise hinzugefügt werden, einschließlich z. B. Geschmacksstoffe, Farbstoffe, Konservierungsmittel und Antioxidantien, z. B. Vitamine E, Ascorbinsäure, BHT und BHA.

[0053] Die bevorzugten pharmazeutischen Zusammensetzungen sind vom Standpunkt der Einfachheit der Herstellung und der Verabreichung feste Zusammensetzungen insbesondere Tabletten und feststoffgefüllte oder flüssiggefüllte Kapseln. Die orale Verabreichung der Verbindungen ist bevorzugt.

[0054] Diese aktiven Verbindungen können weiterhin parenteral oder interperitonal verabreicht werden. Lösungen oder Suspensionen dieser aktiven Verbindungen als eine freie Base oder als pharmazeutisch annehmbares Salz kann in Wasser, das entsprechend mit einem Tensid, wie Hydroxypropylcellulose vermischt ist, hergestellt werden. Dispersionen können ebenfalls hergestellt werden in Glycerol, Flüssigkeiten, Polyethylengly-

colen und Mischungen hiervon in Ölen. Unter den üblichen Bedingungen zur Lagerung und Verwendung enthalten diese Preperationen Konservierungsmittel, um ein Wachstum von Mikroorganismen zu verhindern.

[0055] Die geeigneten pharmazeutischen Formen zur Verwendung bei der Injektion schließen sterile, wässrige Lösungen oder Dispersionen und sterile Pulver zur sofortigen Herstellung von sterilen injektierbaren Lösungen und Dispersionen ein. In allen Fällen muss die Form steril sein und muss in dem Ausmaß eine Flüssigkeit sein, das sie einfach gespritzt werden kann. Sie muss unter Herstellungs- und Lagerbedingungen stabil sein und muss konserviert sein gegenüber der konterminierenden Wirkung von Mikroorganismen, wie Bakterien und Pilzen. Der Träger kann ein Lösungsmittel oder ein Dispersionsmedium enthaltend z. B. Wasser, Ethanol, (z. B. Glycerol, Propylenglycol und flüssiges Polyethylenglycol) sowie geeignete Mischung hiervon und pflanzliche Öle, sein.

[0056] Die vorliegende Erfindung kann weiter durch die folgenden nicht einschränkenden Beispiele besser verstanden werden.

Beispiel 1

5-(3-Nitro-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-on

5-(Brom)-1,3-dihydro-indol-2-on

[0057] Eine Lösung von Oxindol (2,0 g, 15,0 mmol) Natriumacetat (2,1 g, 25,5 mmol) in CHCl_3 (20 cm^3) wurde mit Brom (2,4 g, 15,0 mmol) in CHCl_3 (10 cm^3) behandelt. Nach 30 Minuten konnten sich die Mischungen auf Raumtemperatur erwärmen und wurden für eine Stunde gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc (500 cm^3) verdünnt und in Wasser gegossen. Die wässrige Schicht wurde, mit EtOAc (x2) extrahiert, die kombinierten organischen Schichten wurden mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, und Salz gewaschen und getrocknet (MgSO_4) und evaporiert, um die oben genannte Verbindung als einen grauweißen Feststoff zu ergeben (3,1 g, 14,6 mmol, 96 %), der ohne weitere Aufreinigung verwendet wurde: Schmelzpunkt 221-223°C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,51 (s, 2H), 6,76 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.33(dd 1H, J = 8.1, 1.7 Hz), 10.49 (br s, 01H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 36.10 (t), 111.1 (d), 113.16 (s), 127.54 (d), 128.3 (s), 130.40 (d), 143.34 (s), 176.24 (s); MS (EI) m/z 211,213 (M)⁺.

[0058] 5-Brom-2-indolinon (1.08 g, 5.08 mmol) und Tetrakis(triphenyl)phosphin Pd(0) (0.0273 g) wurden unter Stickstoffatmosphäre in Ethylenglycol Dimethylether (35 mL) gerührt. Nach 15 Minuten wurde 3-Nitrophenylboronsäure (1.70 g, 10.2 mmol) hinzugefügt, gefolgt von Kaliumcarbonat (4.24 g, 30.7 mmol) in Wasser (15 mL). Die Reaktion wurde über Nacht unter Rückfluss erwärmt, auf Raumtemperatur abgekühlt und anschließend filtriert. Gesättigtes Ammoniumchlorid wurde hinzugefügt. Die Wasserschicht wurde mit Ethylacetat (3 x 20 mL) extrahiert. Die kombinierte organische Schicht wurde mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Produkt wurde durch Blitz-Silica-Gel-Chromatographie (3:2 Hexan; Ethylacetat) aufgereinigt, um 5-(3-Nitro-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-on (0.084 g, 65 %) zu ergeben, Schmelzpunkt = 269 °C; ^1H NMR (DMSO) δ 10.5 (s, 1H) 8.38-8.36 /m, 1H), 8.10-8.07 (m, 1H), 7.75-7.60 (m, 3 H), 6.95 (d, 1H, J = 8.1Hz), 3,57 (s, 2H); IR (KBr) 3420, 3190, 1700 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 253 (M-H); CHN wird berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$: C, 66.14; H, 3.96; N, 11.02; Gefunden: C, 64.59; H 4.16, N, 9.43.

Beispiel 2

3-Methyl-5(3-nitrophenyl)-1,3-dihydroindol-2-on

5-Bromo-3-methyl-indol-2-on

[0059] Unter Stickstoffatmosphäre wurde Brom (0.96 g, 6.0 mmol) in Essigsäure (5 cm^3) tropfenweise zu einer Lösung von 3-Methyl-2-indolinon (0.8749 g, 6.0 mmol) (Kende, et al, Synth. Commun. 12, 1, 1982) und Natriumacetat, (0.50 g, 6.0 mmol) in Essigsäure (10 cm^3) hinzugefügt. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 3.5 Std. gerührt. Gesättigtes Natriumcarbonat wurde hinzugefügt, um die Reaktion zu unterdrücken. Die Wasserschicht wurde mit EtOAc (x3) extrahiert, getrocknet (MgSO_4), filtriert und evaporiert, um die obige Verbindung zu entgeben, (1.26 g, 93%), Schmelzpunkt = 119-120°C; ^1H -NMR (DMSO) δ 1.32 (d, 3H, J = 7.66 Gz), 3.45 (q, 1H, J = 7.62 Hz), 6.77 (d, 1H, J = 8,23 Hz), 7.46 (s, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 10.4 (s, 1H); IR (KBr) 3200, 1725 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 227/226 (M-H); CHN wird berechnet für $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrNO}$: C, 47.82; H, 3.57; N, 6.20; Gefunden: C, 47.44; H, 3.42; N, 6.04.

[0060] 5-Brom-3-methyl-1,3-dihydro-indol-2-on (0.50 g, 2.22 mmol) und Tetrakis (triphenylphosphin) Palladium (0) (0.15 g) wurden unter Stickstoffatmosphäre in Dimethoxyethan (18 cm³) gerührt. Nach 15 Minuten wurde 3-Nitrophenylboronsäure (0.74 g, 4.45 mmol) hinzugefügt, gefolgt von Kaliumcarbonat (1.86 g, 13.5 mmol) in Wasser (7 cm³). Die Reaktion wurde unter Rückfluss 8 Std. erwärmt und anschließend bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Gesättigtes Ammoniumchlorid wurde hinzugefügt und die wässrige Schicht wurde mit EtOAc (x3) extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden getrocknet, auf (MgSO₄) getrocknet, filtriert und evaporiert. Der Rest wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, EtOAc: Hexan 1:2); mit 2:1 Hexan/ethylacetat eluiert, um die obige Verbindung zu ergeben (0.30 g, 47 %), Schmelzpunkt 200-203°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.41 (d, 3H, J = 7.61 Hz), 3.50 (q, 1H, J = 7.60 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 8.08 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 8.06 Hz), 7.75-7.70 (m, 2H), 8.18-8.10 (m, 2H), 8.41-8.39 (m, 1H), 10.5 (s, 1H); IR (KBr) 3450, 1700 cm⁻¹; MS (EI) m/z 267 (M-H); Anal. berechnet für C₁₅H₁₂N₂O₃ + 0.2C₄H₈O₂: C, 66.61; H, 4.46; N, 9.83; Gefunden: C, 66.26; H, 4.59; N, 10.06.

Beispiel 3

5-(3-Methoxy-phenyl)-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on

5-Brom-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-2H-indol-2-on

[0061] 3,3-dimethyl-2-indol-2-on (0.65 g, 4.04 mmol) und Natriumacetat (0.33 g, 4.07 mmol) wurden in Essigsäure (5 cm³) gerührt und anschließend wurde Brom (0.66 g, 4.13 mmol) in Essigsäure (5 cm³) tropfenweise zu der Reaktionsmischung hinzugefügt. Die Reaktion wurde für 50 Minuten gerührt und anschließend in Wasser gegossen. Die Mischung wurde mit Natriumcarbonat basisch gemacht und anschließend mit Ethylacetat (x3) extrahiert, auf (MgSO₄) getrocknet, filtriert und evaporiert um die obige Verbindung zu ergeben (0.89 g, 92 %) ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.21 (s, 6H), 6.76 (d, 1H, J = 8.22), 7.29 (dd, 1H, J = 2.12 Hz, 8.23 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 2.03 Hz), 10.4 (s, 1H).

[0062] 5-Brom-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-2H-indol-2-on (0.33 g, 1.38 mmol) und Tetrakis (Triphenylphosphin) Palladium (0) (0.094 g) wurden unter Stickstoffatmosphäre in Dimethoxyethan (12 cm³) gerührt. Nach 15 Minuten wurden 3-Methoxyphenyl boronsäure (0.42 g, 2.76 mmol) hinzugefügt, gefolgt von Kaliumcarbonat (1.15 g, 8.34 mmol) in Wasser (5 cm³). Die Reaktion wurde unter Rückfluss 5 Std. erwärmt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Gesättigtes wässriges Ammoniumchlorid und EtOAc wurden hinzugefügt und die Mischung wurde filtriert. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc (x2) extrahiert und die kombinierten organischen Schichten wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert und evaporiert. Der Rest wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (SiO₂; EtOAc: Hexan 1:3), um die Titelverbindung zu ergeben (0.11 g, 31 %), Schmelzpunkt = 157-158°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.34 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 6.87-6.93 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.63 (d, 1H, J = 1.14 Hz), 10.4 (s, 1H); MS (EI) m/z 226 (M-H); Anal. berechnet für C₁₇H₁₇NO₂, C, 76.38; H, 6.41; N, 5.24; Gefunden: C, 76.02; H, 6.49; N, 5.02.

Beispiel 4

5-(3-Chlor-phenyl)-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on

[0063] 5-Brom-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-2H-indol-2-on (0.98 g, 4.07 mol) und Tetrakis (triphenylphosphin) Palladium (0) (0.239 g) wurden unter Stickstoffatmosphäre in Dimethoxyethan (35 cm³) gerührt. Nach 15 Minuten wurden 3-Chlorophenyl boronsäure (1.27 g, 8.13 mol) gefolgt von Kaliumcarbonat (3.40 g, 45 mmol) in Wasser (15 cm³). Diese Reaktion wurde unter Rückfluss für 2 Std. erwärmt und anschließend bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Mischung wurde mit gesättigtem Ammoniumchlorid verdünnt und mit EtOAc (x3) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert und evaporiert. Der Rest wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (SiO₂, EtOAc: Hexan, 1:3) um die Titelverbindung zu ergeben (0.284 g, 25 %): Schmelzpunkt = 188-198°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.34 (s, 6H), 6.93 (d, 1H, J = 8.04 Hz), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.61 (d, 1H, J = 7.68 Hz), 7.70 (s, 2H), 10.40 (s, 1H); IR (KBr) 3420, 3150, 3050, 1700 cm⁻¹, MS (EL) m/z 270 (M-H); Anal. berechnet für C₁₆H₁₄ClNO + 0.1C₄H₈O₂: C, 70.21; H, 5.32; N, 4.99; Gefunden: C, 70.3; H, 5.44; N, 4.93.

Beispiel 5

3,3-Dimethyl-5(3-nitro-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-on

[0064] 5-Brom-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-2H-indol-2-on (1.02 g, 4.26 mmol) und Tetrakis (triphenylphosphin)

Palladium (0) (0.244 g) wurden unter Stickstoffatmosphäre in Dimethoxyethan (36 cm³) gerührt. Nach 15 Minuten wurden 3-Nitrophenyl-boronsäure (1.43 g, 2.56 mmol) hinzugefügt, gefolgt von Kaliumcarbonat (3.54 g, 2.56 mmol) in Wasser (15 cm³). Die Reaktion wurde unter Rückfluss für 2 Std. erwärmt und anschließend bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Gesättigtes Ammoniumchlorid und EtOAc wurden zu der Mischung hinzugefügt und diese wurde dann filtriert. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat (x2) extrahiert und die kombinierten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und evaporiert. Der Rest wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, EtOAc: Hexan, Gradienten-Eluierung) aufgereinigt, um die obige Verbindung zu ergeben (0.86 g, 67 %), Schmelzpunkt = 234-235°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.33 (s, 3H), 6.98 (d, 1H, J = 8.06 Hz), 7.61 (dd, 1H, J = 1.85, 8.03 Hz), 7.73 (t, 1H, J = 7.98 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 1.63 Hz), 8.11-8.18 (m, 2H), 8.42-8.43 (m, 1H), 10.5 (s, 1H); MS (EI) m/z 281; Anal. berechnet für C₁₆H₁₄N₂O₃·0.2H₂O: C, 67.51; H, 4.92; N, 9.37; Gefunden: C, 67.48; H, 5.17; N, 9.48.

Beispiel 6

5-(3-Chlor-phenyl)-3-Ethyl-1,3-dihydro-indol-2-on 3-Ethyl-indol-2-on

[0065] Eine Lösung von Oxindol (40 g, 0.3 mol) in wasserfreiem THF (400 ml) wurde unter N₂ auf -25°C gekühlt und tropfenweise mit n-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 240, ml, 0.6 mol) behandelt. Die erhaltene Lösung wurde zu N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin (90.4 ml, 0.6 mol) hinzugefügt. Nach 30 Minuten wurde Jodethan (48 ml, 0.6 mol) hinzugegeben, und die Reaktionsmischung konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen und wurde danach gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in eine wässrige NH₄Cl-Lösung gegossen, mit EtOAc (x2) extrahiert und die kombinierten, organischen Phasen wurden mit verdünnter HCl, Wasser, und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und konzentriert. Das restliche Öl wurde mit Hexan vermahlen, um das Rohprodukt (24.5 g, 51 %) zu ergeben. Eine Probe (3 g) wurde aus EtOAc/Hexan rekristallisiert, um die oben zweitgenannte Verbindung zu erhalten (1,4 g), Schmelzpunkt 100 bis 101 °C, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0,76 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,8-2,0 (m, 2H), 3,38 (t, 3H, J = 5,7 Hz), 6,8 (dt, 1H, J = 7,69, 0,45 Hz), 6,93 (dt, 1H, J = 7,45, 1,10 Hz), 7,15 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 10,3 (s, 1H); MS (ESI) m/z 270 [M+H].

5-Brom-3-ethyloxindol

[0066] Eine Lösung von 3-Ethyloxindol (6,0 g, 40 mmol) und Natriumacetat (4 g, 48 mmol) in Essigsäure (100 ml) wurden mit Brom (6,4 g, 40 mmol) behandelt. Nach 30 Minuten wurde die Mischung mit Wasser verdünnt und mit EtOAc (2x) extrahiert; die kombinierten organischen Phasen wurden mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Salz gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert, um das Rohprodukt zu ergeben (9,2 g, 96 %). Eine Probe wurde aus EtOAc/Hexan rekristallisiert, um die genannte Verbindung zu erhalten, Schmelzpunkt 130 bis 132 °C, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0,74 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,8 – 2,0 (m, 2H), 3,45 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 8,35 Hz), 7,42 (m, 1H), 10,43 (s, 1H), MS (-ESI) m/z 238/240 (M-H).

[0067] Eine Lösung von 5-Brom-3-ethyl-oxindol (3,5 g, 14,6 mmol), 3-Chlorphenylboronsäure (2,4 g, 15 mmol), Kaliumcarbonat (4,5 g, 33 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (9,87 g, 0,75 mmol) in Dimethoxyethan (160 ml), Ethanol (40 ml) und Wasser (40 ml) wurden unter Rückfluss für 8 Stunden erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung mit Wasser verdünnt und mit EtOAc extrahiert (3x). Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Wasser, anschließend mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert. Der Rest wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (SiO₂, EtOAc:Hexan 1:3), um die Titelverbindung zu ergeben (0,46 g, 12 %), Schmelzpunkt 118-120°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0,78 (t, 3H, J = 7,25 Hz), 1,8-2,02 (m, 2H), 3,47 (t, 1H, J = 5,71Hz), 6,89 (d, 3H, J = 8,1Hz), 7,35 (m, 1H), 7,44 (t, 1H, J = 7,91Hz), 7,51 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,67 (t, 1H, J = 1,76 Hz), 10,5 (s, 1H); MS (-ESI) m/z 270 (M-H).

BEISPIEL 7

5-(3-Chlorphenyl)-3,3-diethyl-1,3-dihydro-indol-2-on

[0068] Eine Lösung von 3-Ethylindol-2-on (16 g, 0,1 mol) in trockenem THF (200 ml) unter N₂ wurde auf -25°C gekühlt und tropfenweise mit n-Butyllithium (2,5 M in Hexan, 80 ml, 0,2 mol) behandelt. Zu der erhaltenen Lösung wurden N,N,N',N'-tetramethylethyldiamin (30 ml, 0,2 mol) hinzugefügt. Nach 30 Minuten wurde Jodethan (8 ml, 0,1 mol) hinzugegeben und die Reaktionsmischung konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen und wurde über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in eine wässrige NH₄Cl-Lösung gegossen, mit EtOAc extrahiert (2x) und die kombinierten organischen Schichten wurden mit verdünnter HCl, Wasser, und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und konzentriert. Das verbleibende Öl wurde mit Hexan verrieben, um die obige Verbindung zu ergeben (9 g, 45 %), Schmelzpunkt 156-159°C, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,44

(s, 1H), 7,70-7,69 (t, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,58 (d, 1H J = 1,7 Hz), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,45-7,41 (t, 1H), 7,36-7,35 (m, 1H), 7,34-7,33 (m, 1H), 6,91-6,89 (d, 1H J = 8,2 Hz), 1,87-1,80 (m, 2H), 1,77-1,70 (m, 2H), 0,54-0,50 (t, 6H); MS (+ESI) m/z 190 (M+H).

5-Brom-1,3-dihydro-3,3-diethyl-[2H]-indol-2-on

[0069] Eine Lösung von 3,3-diethylindol-2-on (8 g, 40 mmol) und Natriumacetat (4 g, 48 mmol) in Essigsäure (100 ml) wurde mit Brom (6,4 g, 40 mmol) behandelt. Nach 30 Minuten wurde die Mischung mit Wasser verdünnt und mit EtOAc extrahiert (2x); die kombinierten organischen Schichten wurden mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und anschließend mit einer Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert, um das Rohprodukt zu erhalten (7,6 g, 75 %). Eine Probe hiervon wurde in EtOAc/Hexan rekristallisiert, um die zweitgenannte Verbindung zu ergeben, Schmelzpunkt 164 – 165°C, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,45 (s, 1H), 7,41 – 7,40 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,34 – 7,31 (m, 1H), 6,78 – 6,76 (d, 1H J = 8,2 Hz), 1,78 – 1,65 (m, 4H), 0,50-0,46 (m, 6H); MS (-ESI) m/z 266/268 (M-H).

[0070] Eine Lösung von 5-Brom-1,3-dihydro-3,3-diethyl-[2H]-indol-2-on (2,7 g, 10 mmol), 3-Chlorophenylboronsäure (1,6 g, 10 mmol), Kaliumcarbonat (4 g, 30 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,5 g, 0,4 mmol) und Dimethoxyethan (100 ml), Ethanol (25 ml) und Wasser (25 ml) wurden unter Rückfluss für 8 Stunden erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung mit Wasser verdünnt und mit EtOAc (2x) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Wasser und anschließend mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert. Der Rest wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, EtOAc:Hexan 1:3 aufgereinigt, um die Titelverbindung (0,8 g, 27 %) zu erhalten, Schmelzpunkt 195-197°C, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7,70 (t, 1H, J = 2 Hz), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,58 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,52, (dd, 1H, J = 8,1, 2 Hz), 7,43 (t, 1 Hz, 7,9 Hz), 7,36-7,33 (m, 1H), 6,90 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 1,87-1,70 (m, 4H) and 0,52 (t, 6H, J = 7,4 Hz); MS (+APCI) m/z 300/302 (m-H)

BEISPIEL 8

5-(3-Chlorphenyl)-3-methoxy-3-methyl-1,3-dihydro-indol-2-on

[0071] Eine Lösung von 5-Bromisatin (5,0 g, 22 mmol) in wasserfreiem THF (50 cm³) wurde unter N₂ auf 0°C gekühlt und tropfenweise mit Methylmagnesiumbromid (3M in Diethylether, 14,7 cm³, 44 mmol) behandelt und die Mischung konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktion wurde in eine gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegossen, anschließend mit EtOAc (3x) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert. Der Rest wurde dann durch Säulenchromatographie aufgereinigt (SiO₂, EtOAc:Hexan, Gradienteluierung), um 5-Brom-3-hydroxy-3-methyl-1,3-dihydro-indol-2-on (1,53 g, 6,32 mmol, 29 %) zu ergeben: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,38 (s, 3H), 5,99 (s, 1H), 6,77 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,38 (s, 1H, br); MS ((-) ESI) m/z 240/242 (M)⁻.

[0072] 5-Brom-3-Hydroxy-3-methyl-1,3-dihydro-indol-2-on (1,0 g, 4,1 mmol) wurde in trockenem DMF (15 cm³) gelöst und auf 0°C gekühlt und anschließend mit Kalium tert-Butoxid (1 M in THF, 4,5 cm³, 4,5 mmol) behandelt. Nach 15 Minuten wurde Methyl-p-toluolsulfonat (0,93 g, 5 mmol) hinzugefügt und die Mischung konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 2 Stunden wurde die Mischung in eine gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegossen und mit EtOAc (2x) extrahiert. Anschließend wurden die kombinierten organischen Schichten mit Wasser, Natriumhydroxid (1N, 2x), und Wasser (3x) gewaschen und getrocknet (MgSO₄) und evaporiert. Der Rest wurde anschließend durch Säulenchromatographie aufgereinigt (SiO₂, EtOAc:Hexan, Gradienteluierung), um 5-Brom-3-methoxy-3-methyl-1,3-dihydro-indol-2-on (0,56 g, 2,2 mmol, 53 %) zu erhalten: ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,59 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 6,73 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,45 (dd, 1H, J = 8,2, 2 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 2 Hz); MS (EI) m/z 225 (M)⁺.

[0073] Eine Lösung von 5-Brom-3-methoxy-3-methyl-1,3-dihydro-indol-2-on (0,52 g, 2,0 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,12 g, 0,1 mmol) wurden in Dimethoxyethan (22 cm³) gelöst. Nach 15 Minuten wurden 3-Chlorphenylboronsäure (0,63 g, 4,1 mmol) und Natriumcarbonat (1,0 g) in Wasser (10 cm³) hinzugefügt und die Reaktion wurde unter Rückfluss erwärmt. Nach 2 Stunden wurde die Mischung gekühlt, in Wasser gegossen und mit EtOAc (2x) extrahiert, die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Natriumhydroxid-Lösung (1 N, 2x), Wasser und Salzlösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und evaporiert. Der Rest wurde anschließend mittels Säulenchromatographie (SiO₂, EtOAc:Hexan, 5:1) aufgereinigt, um 5-(3-Chlorphenyl)-3-methoxy-3-methyl-1,3-dihydro-indol-2-on (0,17 g, 0,58 mmol, 29 %) zu ergeben: ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,65 (s, 3H), 2,91 (s, 1H), 3,24 (s, 3H), 6,92 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,26-7,38 (m, 2H), 7,43-7,46 (m, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 1,8 Hz); MS ((+) APCI) m/z 288 (M+H)⁺.

BEISPIEL 9

5-(3-Chlor-phenyl)-3-methoxy-3-prop-1-ynyl-1,3-dihydro-indol-2-on

[0074] Zu einer Lösung von 5-Bromisatin (2,5 g, 11 mmol) in wasserfreiem THF (100 cm³) wurden unter Stickstoffatmosphäre bei -10°C 1-Propinylmagnesiumbromid (0,5 mmol in THF, 47 cm³, 23,5 mmol) hinzugefügt. Nach 1 Stunde wurde die Mischung in gesättigtes Ammoniumchlorid gegossen und mit EtOAc (3x) extrahiert, mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert, um 5-Brom-3-hydroxy-3-prop-1-ynyl-1,3-dihydro-indol-2-on (2,83 g, 10,6 mmol, 97 %) zu erhalten, diese wurde ohne weitere Aufreinigung verwendet: (CDCl₃) δ 1.83 (s, 3H), 6.79 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.90 (s, 1H), 7.41-7.44 (m, 2H), 10.59 (s, 1H); MS ((-) ESI) m/z 264 (M-H)⁻.

[0075] Zu einer Lösung von 5-Brom-3-hydroxy-3-prop-1-ynyl-1,3-dihydroindol-2-on (1,0 g, 3,75 mmol) in wasserfreiem DMF (15 cm³) wurden bei 0°C Kalium tert-butoxid (1 M in THF, 4,1 cm³, 4,1 mmol) hinzugefügt. Nach 15 Minuten wurde Methyl p-toluolsulfonat (0,85 g, 4,6 mmol) hinzugefügt und die Mischung konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 16 Stunden wurde die Mischung in gesättigtes Ammoniumchlorid gegossen mit EtOAc (3x) extrahiert, mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert. Der Rest wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, EtOAc:Hexan 1:3) aufgereinigt, um 5-Brom-3-methoxy-3-prop-1-ynyl-1,3-dihydroindol-2-on (0,62 g, 2,21 mmol, 59 %) zu ergeben (CDCl₃) δ inter alia 1.87 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.35 (s, 1H) 6.72 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.48 (dd, 1H, J = 8.3, 2Hz), 7.63 (d, 1H, J = 2Hz); MS (EI) m/z 279 (M)⁺.

[0076] 5-Brom-3-methoxy-3-prop-1-ynyl-1,3-dihydroindol-2-on (0,56 g, 2,0 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,12 g, 0,10 mmol) wurden bei Raumtemperatur in Dimethoxyethan (22 cm₃) gerührt. Nach 15 Minuten wurden Chlorphenylbromsäure (0,63 g, 4,0 mmol) und Natriumcarbonat (1,06 g, 10 mmol) in Wasser (11 cm₃) hinzugefügt, und die Mischung wurde unter Rückfluss erwärmt. Nach 16 Stunden wurde die Mischung abgekühlt, in Wasser gegossen und mit EtOAc (3x) extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit Natriumhydroxid (1 N, 2x) und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert. Der Rest wurde einer Säulenchromatographie unterworfen (SiO₂ EtOAc:Hexan, Gradientenelution) und das Produkt wurde mit Hexan vertrieben, um die Titelverbindung als Feststoff zu ergeben: (0,095 g, 0,30 mmol, 15 %) Schmelzpunkt >190°C (Zersetzung); (CDCl₃) δ 1.88 (s, 3H), 3.25 (s, 3H) 3.30 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), J = 8.1 Hz), 7.29-7.39 (m, 1H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.74 (d, 1H, J = 1.7 Hz); MS (EI) m/z 311 (M+).

BEISPIEL 10

5-(3-Chloro-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-on

[0077] Eine Lösung von 5-Bromoxindol (0,5 g, 2,4 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0,14 g, 0,12 mmol) in Dimethoxyethan (10 cm³) wurden unter N₂ für 20 Minuten gerührt. Zu dieser Mischung wurde anschließend 3-Chlorophenylboronsäure (0,44 g, 2,83 mmol) und Natriumcarbonat (0,75 g, 7,1 mmol) in Wasser (4 cm³) hinzugefügt. Die Lösung wurde auf Rückfluss für 8 Stunden gebracht und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt, in Wasser gegossen und mit EtOAc (3x) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert. Der Rest wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Ethylacetat:Hexan, 1:3) aufgereinigt, um die Titelverbindung als einen hellbraunen Feststoff zu erhalten (0,49 g, 2,0 mmol, 86 %), Schmelzpunkt 169-171°C, ¹H NMR (THF-d₈) δ 3.45 (s, 2H), 6.85 (d, 1H J = 8.1Hz), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H) 7.43 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 1.78, 1.78 Hz, 1H), 9.5 (br s, 1H); ¹³C NMR (THF-d₈) δ 36.39 (t), 109.80, 123.97, 125.55, 127.19 (d), 127.68 (s), 130.89 (d), 133.73, 135.29, 144.23, 145.09, 176.45 (s); MS (EI) m/z 243, 245 (M)⁺; Anal. (C₁₄H₁₀ClNO) C, H, N.

BEISPIEL 11

5'-(3-Chlorphenyl)spiro[1,3-dioxolan-2,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on

5-[3-Chlorphenyl]-1H-indol-2,3-dion

[0078] Zu einer Lösung von 5-(3-Chlorphenyl)-1,3-dihydro-indol-2-on (10,0 g, 41 mmol) in Dioxan (200 cm³) und SeO₂ (22,8 g, 205 mmol) wurden unter Rückfluss für 2 Stunden erwärmt und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt und auf Florisil einkonzentriert. Das Florisil wurde gewaschen (Aceton:CHCl₃, 1:9) und die kombinierten organischen Phasen wurden evaporiert. Der Rest mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Ace-

ton:CHCl₃, 1:8) aufgereinigt, um die Titelverbindung als hellbraunen Feststoff zu ergeben (8 g, 31 mmol, 76 %), Schmelzpunkt 256-258°C, ¹H NMR (THF-d₈) δ 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.4 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 1.84, 1.84 Hz, 1H), 7.83-7.86 (m, 2H), 10.05 (br s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 113.30 (d), 119.08 (s), 123.44, 125.57, 126.65, 127.92, 131.41 (d), 133.88, 134.47 (s), 137.25 (d), 141.51, 150.99, 160.15, 184.83 (s); MS (EI) m/z (M-H)⁺; Anal. (C₁₄H₈ClNO₂-0.1H₂O) C, H, N.

[0079] Eine Lösung von 5-[3-Chlor-phenyl]-1H-indol-2,3-dion (0,5 g, 1,9 mmol) und Toluol (30 cm³) und Ethylenglycol (1,1 cm³, 19,4 mmol) und pTsOH (0,04 g, 0,2 mmol) wurden unter Rückfluss gebracht mit azeotropem Entfernen des Wassers für 12 Stunden und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc (100 cm³) verdünnt und mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert, um einen öligen Rest zu ergeben. Der Rest wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂) aufgereinigt, um die obige Verbindung als einen hellbraunen Feststoff zu erhalten (0,47 g, 1,6 mmol, 80 %), Schmelzpunkt 159-161°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 4.29-4.39 (M, 4H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.4 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.7 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.68-7.71 (m, 3H), 10.55 (s, 1H), ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 65.53 (t), 110.89, 123.25, 124.81 (d), 125.65 (s), 125.83, 126.79, 130.09, 130.61 (d), 132.96, 133.64, 141.53, 142.67, 174.36 (s); MS (EI) m/z 301/303 (M)⁺; Anal. (C₁₆H₁₂ClNO₃) C, H, N.

BEISPIEL 12

5'-(3-Chlorphenyl)spiro[1,3-dioxan-2,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on

[0080] Die Titelverbindung wurde gemäß dem Verfahren von Beispiel 11 hergestellt: Schmelzpunkt 242 – 244 °C, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.7 (M, 1H), 2.2 (M, 1H), 3.95 (m, 2H), 4.78 (t, 2H), 6.9 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.59-7.68 (m, 3H), 10.59 (br s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 25.19, 60.68 (t), 93.58 (s), 110.94, 122.93, 125.29, 126.29, 127.19 (d), 128.65 (s), 129.92, 131.07 (d), 133.16, 134.08, 141.61, 142.15, 173.29 (s); MS (EI) m/z 315/317 (M)⁺; Anal. (C₁₇H₁₄ClNO₃) C, H, N.

BEISPIEL 13

5'-(3-Nitrophenyl)spiro[cyclopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on

Spiro[cyclopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on

[0081] Zu einer Lösung von Oxindol (2,0 g, 15,0 mmol) in 40 cm³ wasserfreiem THF, die auf -25°C gehalten wurde, wurden unter N₂ n-butyllithium (1,6 M in Hexan, 19,7 cm³, 31,5 mmol) tropfenweise hinzugefügt. Zu der erhaltenen milchigen Lösung wurden N,N,N',N'-tetramethylethyldiamin (4,75 cm³, 31,5 mmol) hinzugefügt. Nach 30 Minuten wurde eine Lösung von 1,4-diiodobutan (21,9 g, 70,6 mmol) in THF (3 cm³) hinzugegeben und die Reaktionsmischung konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen und wurde für 14 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser gegossen, mit EtOAc (2x) extrahiert und anschließend wurden die kombinierten organischen Phasen mit verdünnter HCl (pH 1), und Wasser (2x) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert. Der Rest wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, EtOAc: Hexan 1:4) aufgereinigt, um die oben genannte Verbindung als hellbraunen Feststoff zu erhalten (1,4 g, 7,5 mmol, 50 %): ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.8-2.2 (m, 8H), 6.94 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.14-7.25 (m, 2H), 9.30 (br s, 1H).

5-Brom-spiro[cyclopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on

[0082] Eine Lösung von Spiro[cyclopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on (0,27 g, 1,4 mmol) und Natriumacetat (0,12 g, 1,46 mmol) in Essigsäure (10 cm³) wurden mit Brom (0,24 g, 1,51 mmol) in Essigsäure (2 cm³) behandelt. Nach 30 Minuten wurde die Mischung in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und mit EtOAc (2x) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert, um die genannte Verbindung als einen grau-weißen Feststoff zu erhalten (0,37 g, 1,47 mmol, 96 %). Dieser wurde ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet: ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.8-2.27 (m, 8H), 6,79 (d, J = 8 Hz, 1H); 7.30-7.39 (m, 2H), 8.63 (br s, 1H).

[0083] Eine Lösung von 5-Brom-spiro[cyclopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on (0,3 g, 1,1 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,07 g, 0,06 mmol) in Dimethoxyethan (8 cm³) wurden N₂ für 20 Minuten gerührt. Zu dieser Mischung wurden dann 3-Nitrophenylboronsäure (0,23 g, 1,4 mmol) und Natriumcarbonat (0,36 g, 3,4 mmol) in Wasser (3 cm³) hinzugefügt. Die Lösung wurde auf Rückfluss für 3 Stunden gebracht und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt, in Wasser gegossen und mit EtOAc (3x) extrahiert. Die kombinierten

organischen Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und evaporiert. Der Rest wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Ethylacetat:Hexan, 1:3) aufgereinigt, um die Titelverbindung (0,21 g, 0,68 mmol, 62 %) als gelben Feststoff zu erhalten: Schmelzpunkt 238-240°C, ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.89-1.99 (m, 8H), 6.96 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.1, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.0, 8.0\text{ Hz}$, 1H), 8.13 (dd, $J = 7.0, 1.0\text{ Hz}$, 2H), 8.4 (d, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1H), 10.42 (br s, 1H); ^{13}C NMR (Dioxan-d_8) δ 26.31, 38.13 (t), 53.85 (s), 108.9, 121.15, 121.33, 126.23, 129.38, 132.11 (d), 132.6, 138.32, 141.84, 142.74, 149.14, 182.68 (s); MS (EI) m/z 308 (M^+).

BEISPIEL 14

3-(1',2'-Dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol-5'-yl])benzaldehyd

Spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'-(1'H)-on

[0084] Eine Lösung von Oxindol (25 g, 0,19 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (800 cm^3) wurde auf -20°C gekühlt und anschließend wurden n-Butyllithium (2,5 M in Hexan, 152 cm^3 , 0,38 mol) langsam hinzugefügt, gefolgt von N,N,N',N'-tetramethylethyldiamin (51 cm^3 , 0,38 mol). Nach 15 Minuten wurde langsam 1,5-diiodopentan (174 g, 0,54 mol) hinzugefügt und die Mischung konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen. Nach Rühren für 16 Stunden wurden gesättigte, wässrige Ammoniumchlorid-Lösung (1L) und EtOAc (1L) hinzugefügt. Nach 15 Minuten hatten sich die Schichten getrennt und die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2x) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden mit Salzsäure (1N) extrahiert und mit Salzlösung (500 cm^3) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und einkonzentriert, um ein Öl zu erhalten. Das Öl wurde mit Hexan (200 cm^3) und Benzol (20 cm^3) verrieben. Das Präzipitat wurde gesammelt und im Vakuum getrocknet, um die genannte Verbindung (26,3 g, 69,9 %) als farblose Kristalle zu erhalten: Schmelzpunkt 110 – 114 °C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.67 (m, 10H), 6.84 (d, 1H, $J = 8\text{ Hz}$), 6.94 (t, 1H, $J = 8\text{ Hz}$), 7.17 (t, 1H, $J = 8\text{ Hz}$), 7.44 (d, 1H, $J = 8\text{ Hz}$), 10.3 (s, 1H).

5'-Bromspiro[cyclohexan]-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on

[0085] Zu einer Lösung von Spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on (17,6 g, 0,09 mol) in Essigsäure (300 cm^3) wurden Natriumacetat (8,0 g, 0,1 mol) und Brom (14,6 g, 0,091 mol) unter Rühren hinzugefügt. Nach 30 Minuten bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung in Wasser und EtOAc aufgeteilt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit EtOAc extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und evaporiert und der Rest wurde mit Hexan verrieben. Das Präzipitat wurde gesammelt und im Vakuum getrocknet, um die genannte Verbindung (16,5 g, 77%) als grauweiße Kristalle zu erhalten: Schmelzpunkt 196-199°C; ^1H -NMR (DMSO-d_6) δ 1,62 (m, 10H), 6,8 (d, 1H, $J = 6,8\text{ Hz}$), 7,36 (d, 1H, $J = 8,2, 1,8\text{ Hz}$), 7,58 (dd, 1H, $J = 8,2, 1,8\text{ Hz}$), 10,44 (s, 1H).

[0086] Zu einer Lösung von 5'-Bromspiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on (1,00 g, 3,57 mmol) in Dimethoxyethan (20 cm^3) wurde Tetrakis(triphenylphosphin) Palladium (0,20 g, 0,17 mmol) unter Stickstoff zugefügt. Nach 15 Minuten wurden 3-Formylphenylboronsäure (1,00 g, 6,93 g) gefolgt von Kaliumcarbonat (2,90 g, 21 mmol) in Wasser (10 cm^3) hinzugegeben. Nach 20 Stunden unter Rückfluss wurde die Mischung gekühlt, in Wasser gegossen und mit EtOAc (3x) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und evaporiert. Der Rest wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO_2 , EtOAc: Hexan, Gradienteluierung), um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu erhalten (0,66 g, 2,15 mmol, 60%), ^1H -NMR (CDCl_3) δ 1,65-1,85 (m, 6H), 1,86-2,08 (m, 4H), 7,22 (d, 1H, $J = 8\text{ Hz}$), 7,48 (dd, 1H, $J = 8,2\text{ Hz}$), 7,61 (t, 1H, $J = 8\text{ Hz}$), 7,66 (d, 1H, $J = 2\text{ Hz}$), 7,81-7,88 (m, 2H), 8,06 (t, 1H, $J = 2\text{ Hz}$), 8,30 (s, 1H, br); MS ((+)ESI) m/z 306 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 15

3-(1',2'-Dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol-5'yl]) benzaldehydoxim

[0087] Zu einer Lösung von 3-(1',2'-Dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol-5'yl]) benzaldehyd (0,59 g, 1,95 mmol) in $\text{EtOH:H}_2\text{O}$ (10 cm^3 , 8:2) wurden Hydroxylaminhydrochlorid (0,17 g, 2,5 mmol) und Natriumacetat (0,20 g, 2,5 mmol) hinzugefügt. Nach 20 Minuten wurde die Mischung einkonzentriert, Wasser wurde hinzugefügt und mit EtOAc (2x) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und gesättigter Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und evaporiert, um das oben genannte Oxim (0,63 g, 1,95 mmol, 100%) zu erhalten, dieses wurde ohne weitere Aufreinigung verwendet, ^1H -NMR (CDCl_3) δ 1,60-1,84 (m, 6H), 1,85-2,00 (m, 4H), 6,86 (d, 1H, $J = 8\text{ Hz}$), 7,36 (dd, 1H, $J = 8,2$

Hz), 7,43-7,50 (m, 1H), 7,57-7,67 (m, 2H), 7,85 (s, 1H, br); 8,25 (s, 1H), 8,68 (s, 1H, br), 8,94 (s, 1H, br); MS ((-)ESI) m/z 319 (M-H)⁻.

Beispiel 16

3-(1',2'-Dihydro-2'oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol-5'yl) benzaldehydmethyloximether

[0088] Zu einer Lösung von 3-(1',2'-Dihydro-2'oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol-5'yl) benzaldehyd (0,24 g, 0,79 mmol) und Natriumacetat (0,083 g, 1,00 mmol) in EtOH: Wasser (5 cm³, 8:2) wurde Methoxylaminhydrochlorid (0,083 g, 1,00 mmol) hinzugefügt. Nach 13 Minuten wurde das Präzipitat durch Filtration isoliert und mit EtOH: Wasser (8:2, 2-mal) gewaschen, um die oben genannte Verbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,027 g, 0,08 mmol, 10%): Schmelzpunkt 198-200°C (Zersetzung), ¹H-NMR: 1,58-2,07 (m, 10H), 4,00 (s, 3H), 6,98 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,53-7,58 (m, 2H), 7,64 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,75 (s, 1H), 8,07 (s, 1H, br), 8,15 (s, 1H); MS ((+)ESI) m/z 335 (M+H)⁺.

Beispiel 17

5-(1',2'-Dihydro-2'oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol-5'yl)-3-pyridincarbonitril

[0089] Zu einer Lösung von 3-Brompyridin-5-carbonitril (2,79 g, 15,26 mmol), Hexamethylditin (5,00 g, 15,26 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin) Palladium (0) (0,20 g, 0,17 mmol) in wasserfreien Dimethoxyethan (30 cm³) unter N₂ wurde unter Rückfluss erwärmt. Nach 16 Stunden wurde die Mischung einkonzentriert und mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (SiO₂, EtOAc: Hexan: 5:95), um Cyanopyridin-5-trimethylstannan (2,82 g, 10,55 mmol, 69%) zu ergeben: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0,40 (s, 9H), 8,01 (m, 1H), 8,80 (m, 2H); MS ((+)APCI) m/z 269 (M+H)⁺.

[0090] Zu einer Lösung von 5'-Bromspiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'-(1'H)-on (1,97 g, 7,05 mmol), 3-Cyanpyridin-5-trimethylstannan (2,26 g, 8,46 mmol), bis(Triphenylphosphin) Palladium (II) Chlorid (0,33 g, 0,47 mmol) und Lithiumchlorid (1,48 g, 35 mmol) in wasserfreien Toluol (30 cm³) wurden unter Rückfluss erwärmt. Nach 16 Stunden wurde die Mischung abgekühlt, in EtOAc und Wasser aufgeteilt und wässrige Schicht wurde mit EtOAc reextrahiert (2-mal), die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert. Der Rest wurde einer Säulenchromatographie unterworfen (SiO₂, EtOAc, Hexan, 1:2) und anschließend mittels präparativer LC aufgereinigt (Primesphere C18, 10 Mikrometer, 50 × 250 mm, MeCN: H₂O 1:1, 100 cm³/min, RT 7,92 min), um die genannte Verbindung als weiße Kristalle zu erhalten (0,56 g, 1,84 mmol, 26%): Schmelzpunkt 232-234°C, ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,68-1,89 (m, 6H), 1,93-2,13 (m, 4H), 7,12 (d, 1H, J = δ Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 8,2 Hz), 7,66 (d, 1H, 2 Hz), 8,15 (t, 1H, J = 2 Hz), 8,39 (s, 1H, br), 8,89 (d, 1H, J = 2 Hz), 9,06 (d, 1H, J = 2 Hz); MS ((+)ESI) m/z 304 (M+H)⁺.

Beispiel 18

5'-(Pyrimidin-5-yl)spiro[cyclohexan]-1,3'-[3H]indol]-2'-(1H)-on

[0091] Zu einer Lösung von 5'-Bromspiro[cyclohexan]-1,3'-[3H]indol]-2'-(1'H)-on (11 g, 0,04 mol) im trockenen Tetrahydrofuran (200 cm³) wurden Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl 1,6 g, 0,04 mol) hinzugefügt. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde die Mischung auf -78°C gekühlt und Butyllithium (1,7M in Hexan, 23,2 cm³, 0,04 mol) wurde langsam hinzugegeben. Nach 30 Minuten wurde diiso-Propylborat (25 cm³, 0,11 mol) hinzugegeben und die Mischung konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 2 Stunden wurden Salzsäure (1N, 500 cm³) und Ethylacetat (500 cm³) hinzugefügt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert und die kombinierten organischen Phasen wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert. Der Rest wurde mit Hexan verrieben und das Präzipitat im Vakuum getrocknet, um (2'-oxo-2,3-Dihydrospiro[cyclohexan]-1,3'-[3H]indol]-5'-yl) Boronsäure (8,3 g, 86%) als grauweißen Feststoff zu erhalten, der dann ohne weitere Aufreinigung verwendet wurde. Eine Probe hiervon wurde mit Ethylacetat verrieben und hatte die folgenden Eigenschaften: Schmelzpunkt 255-260°C (Zersetzung); ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,50 (m, 2H), 1,73 (m, 8H), 6,82 (d, 1H, J = 7,72 Hz) 7,66 (d, 1H, J = 7,72 Hz), 7,91 (s, 3H, br), 10,36 (s, 1H); MS ((-)ESI) m/z 244 [M-H].

[0092] Eine gerührte Mischung von 5-Brompyrimidin (3,2 g, 20 mmol) in Toluol (20 cm³), 2'-oxo-2,3-Dihydrospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol-5'yl) Boronsäure (0,49 g, 2,2 mmol) in Ethanol (10 cm³), Kaliumcarbonat (0,28 g, 2,0 mmol) in Wasser (10 cm³) in Tetrakis(triphenylphosphin) Palladium (0) (0,15 g, 0,13 mmol) wurde über Nacht unter Rückfluss und in einer Stickstoffatmosphäre erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit 20 ml

Natriumbicarbonatlösung behandelt und anschließend mit Ethylacetat (2 × 50 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden mit gesättigter Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄). Die Rekrystallisation aus Ethanol ergab 0,13 g aufgereinigtes Produkt: Schmelzpunkt 227-228°C, IR (KBr) 1700 cm⁻¹ ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,48 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,11 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H; J = 1,5 Hz und 8,1Hz), 6,98 (d, 1H J = 8,1Hz) 6,98 (d, 1H J = 8,1) 1,75 (m, 10); MS (ESI) m/z 278 (M-H)

Beispiel 19

5-(3-Chlorophenyl)spiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

[0093] Hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 14: Schmelzpunkt 164-165°C ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,60-1,78 (m, 6H), 1,81-1,99 (m, 4H), 7,04 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,22-7,47 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 9,28 (brs, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 20,17, 24,12, 31,92 (t), 47,22 (s), 109,21, 121,94, 124,06, 125,50, 125,79 125,97, 126,38 128,96 (d), 132,88, 133,59, 135,60, 139,14, 142,17, 182,89 (s); MS (EI) m/z 310, 312 (M-H)⁺.

Beispiel 20

5'-(3-Chlor-4-fluorophenyl)spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on

[0094] Hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 18: Schmelzpunkt 188-189°C, ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,97 (s, 1H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,20 (t, 1H, J = 8,7 Hz), 9,96 (s, 1H, J = 8,1Hz), 2,04-1,65 (m, 10H); MS ((+)APCI) m/z 330 [M+H]⁺.

Beispiel 21

5'-(3-Fluorophenyl)spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on

[0095] Hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 18: Schmelzpunkt 171-172°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,43 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,42 (dt, 1H, J = 6,2, 2,0 Hz), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,33 (dt, 1H, J = 5,1, 1,3 Hz), 7,26 (dq, 1H, J = 5,9, 2,1Hz), 7,05-6,99 (m, 2H), 2,03-1,64 (m, 10H); MS ((+)APCI) m/z 296 [M+H]⁺.

Beispiel 22

5'-(3,5-Difluorophenyl)spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on

[0096] Hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 18: Schmelzpunkt 180-183°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,35 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 6,2, 2,0 Hz), 7,10-7,03 (m, 2H), 6,99 (d, 1H, J = 8,1Hz), 7,76 (tt, 1H, J = 4,3, 2,3 Hz), 2,05-1,62 (n, 10H); MS ((+)APCI) m/z 314 [M+H]⁺.

Beispiel 23

5-(3,4-Difluorophenyl)spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2(1H)-on

[0097] Hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 14: Schmelzpunkt 187-189°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,5-2,0 (m, 10H), 6,9 (d, J = 8,13 Hz, 1H), 7,40-7,51 (m, 3H), 7,66-7,76 (m, 2H), 10,4 (s, 1H); MS (-ESI) m/z 312 (M-H)

Beispiel 24

5-[3-(Methylthio)phenyl]spiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

[0098] Hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 18: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,62-2,06 (m, 10H), 2,54 (s, 3H), 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,2-7,5 (m, 5H), 7,62 (s, 1H), 7,75 (s, 1H); ¹³C (DMSO-d₆) δ 16,37 (q), 21,62, 25,58, 33,37 (t), 48,67 (s), 110,55, 123,56, 124,36, 125,68, 126,94, 129,64 (d), 135,31, 136,91, 139,33, 140,27, 142,49, 184,29 (s); MS (EI) m/z 324 (M+H)⁺.

Beispiel 25

5'-[3-(Methylsulfinylphenyl)spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on

[0099] Eine Lösung von 5-[3-(Methylthio)phenyl]spiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1'H)-on (0,15 g, 0,46 mmol) in Methanol (6 cm³) wurde mit NaIO₄ (0,11 g, 0,51 mmol) behandelt. Die Reaktion konnte über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Das Methanol wurde evaporiert und der Rest in EtOAc (50 cm³) und H₂O aufgenommen. Die EtOAc Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert. Der Rest wurde mit Säulenchromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂; Methanol, 8:2) aufgereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu erhalten (0,11 g, 0,32 mmol, 70%): Schmelzpunkt 190-191°C ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,65-2,05 (m, 10H), 2,80 (s, 3H), 7,02 (dd, J = 8,0, 3,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52-7,75 (m, 4H), 7,0 (s, 1H), 8,7 (s, 1H); ¹³C (DMSO-d₆) δ 21,59, 25,54, 33,44 (t), 44,38 (q), 48,46 (s), 110,53, 12,05, 123,31, 127,08, 129,94, 130,15 (d), 134,17, 137,2, 140,73, 143,27, 146,61, 183,71 (s); MS (EI) m/z 339 (M)⁺.

Beispiel 26

5-[3-(Methylsulfonyl)phenyl]spiro[Cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

[0100] Eine Lösung von 5-[3-(Methylthio)phenyl]spiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on (0,15 g, 0,46 mmol) in CH₂Cl₂ (2 cm³) wurden zu einer Lösung von mCPBA (0,4 g, 2,3 mmol) in CH₂Cl₂ (5 cm³) bei Raumtemperatur hinzugefügt. Die Reaktion konnte über Nacht rühren. Die Mischung wurde mit CH₂Cl₂ (50 cm³) verdünnt und mit gesättigter Bicarbonatlösung, Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert. Der Rest wurde kristallisiert (Hexan-EtOAc), um die Titelverbindung als grauweißen Feststoff zu erhalten (0,132 g, 0,8 mmol, 80%): Schmelzpunkt 240°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,55-2,1 (m, 10H), 3,15 (s, 3H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,6-7,7 (m, 2H), 7,82-7,97 (m, 3H), 8,12 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21,54, 25,50, 33,45 (t), 44,97 (q), 48,44 (s), 110,60, 123,28, 125,92, 127,20, 128,52, 130,31 (d), 132,46, 133,65, 137,34, 140,70, 141,53, 143,25, 183,63 (s); MS (EI) m/z 356 (M+H)⁺.

Beispiel 27

5'-(3-Chlor-5-fluorphenyl)spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on

[0101] Hergestellt gemäß nach dem Verfahren von Beispiel 18: Schmelzpunkt 178-180°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,50 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 6,2, 1,9 Hz), 7,33-7,32 (m, 1H), 7,15 (dq, 1H, J = 5,7, 1,7, 0,7 Hz), 7,06 (dq, 1H, J = 4,2, 1,9, 0,4 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 2,05-1,64 (m, 10H); MS ((-)-ESI) [M-H]⁻ @ m/z 328.

Beispiel 28

5-(3-Brom-5-Fluorphenyl)spiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

[0102] Hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 18: Schmelzpunkt 194-196°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,66-2,04 (m, 10H), 7,00 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,17-7,28 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H, J = 8, 1,8 Hz), 7,49 (t, 1H, J = 1,4 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 1,5 Hz) und 8,24 (s, 1H, br); MS ((+)-EI) m/z 373/375 [M]⁺.

Beispiel 29

5'-(3-Fluor-5-methylphenyl)spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on

[0103] Eine Lösung von 3-Fluor-5-Methoxybenzotrifluormethansulfonat (1,6 g, 5,8 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin) Palladium (0) (0,33 g, 286 mmol) in Dimethoxyethan (50 ml) unter N₂ für 20 Minuten gerührt. Zu dieser Mischung wurde dann Lithiumbromid (1,5 g, 172 mmol) hinzugefügt. Diese Lösung wurde unter N₂ für 10 Minuten gerührt. Zu dieser Mischung wurden dann (2'-oxo-2,3-Dihydrospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronsäure (1,3 g, 5,7 mmol) und Natriumcarbonat (1,2 g, 11,5 mmol) in destillierten Wasser (5 ml) hinzugefügt. Die Lösung wurde unter Rückfluss für 8 Stunden gehalten, auf Raumtemperatur abgekühlt, in destilliertes Wasser gegossen und mit EtOAc (3-mal) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden mit 2N NaOH, Wasser, und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert. Der Rest wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, EtOAc:Hexan 2:5) aufgereinigt, um die Titelverbindung als grauweißen Feststoff zu ergeben (0,6 g, 32%): Schmelzpunkt 180-182°C, ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,21 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 6,2, 1,9 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,88-6,86 (m, 1H), 6,84 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 6,59

(dt, 1H, J = 6,2, 2,2 Hz), 3,86 (s, 3H), 2,00-1,62 (m, 10H); MS ((-)ESI) [M-H]⁻ @ m/z 324.

Beispiel 30

5'-(3-Nitrophenyl)spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on

[0104] Hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 14: Schmelzpunkt 196-198°C, ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,67-1,81 (m, 6H), 1,82-2,05 (m, 4H), 7,04 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,48 (dd, 1H, J = 8 und 1Hz), 7,59 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,63-7,65 (m, 1H), 7,87-7,90 (m, 1H), 8,16-8,20 (m, 1H), 8,38 (s, br, 1H), 8,41 (t, 1H, J = 2 Hz); MS ((-)ESI) m/z 321 (M-H)⁻.

Beispiel 31

3-(1,2Dihydro-2-oxospiro[Cyclohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)anilin

[0105] Eine Lösung von 5'-(3-Nitrophenyl)spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on (3,6 g, 11 mmol) in Methanol (150 ml) wurde mit 10% Palladium auf Aktivkohle (1 g) unter Stickstoffatmosphäre bei 40 psi geschüttelt. Der Katalysator wurde abfiltriert und die Lösung wurde einkonzentriert, um einen Rest zu erhalten. Der Rest wurde in Ether aufgenommen und ethanolische Salzsäure wurde hinzugefügt. Der so erhaltene Feststoff wurde aus Methanol/Ether rekristallisiert, um die Titelverbindung zu erhalten (1,7 g, 47%): Schmelzpunkt 275°C-278°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,5-2,0 (m, 10H), 6,98 (d, J = 8,05 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,90 Hz, 1H), 7,45-7,62 (m, 4H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz) 9,0-11,0 (s, 2H, br), 10,5 (s, 1H), MS ((+)APCI) m/z 293 (M+H)⁺.

Beispiel 32

5-(3-Fluor-5-Nitrophenyl)spiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

[0106] Hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 18: Schmelzpunkt: 191-193°C, ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,66-2,07 (m, 10H), 7,07 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 8, 1,8 Hz), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,89 (dt, 1H, J = 8,1, 2,1 Hz), 8,25 (s, 1H) und 8,54 (s, 1H); MS ((+)APCI) m/z 341 [M+H]⁺.

Beispiel 33

5'-(3-Hydroxyphenyl)spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on

[0107] Hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 18: Schmelzpunkt 213-216°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,60-1,96 (m, 10H), 6,78-6,82 (m, 1H), 6,94 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,23 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,61 (s, 1H), 8,91 (s, 1H) und 9,73 (s, 1H, br); MS ((+)APCI) m/z 294 [M+H]⁺.

Beispiel 34

4-(1,2Dihydro-2-oxospiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-2-thiophencarbonitril

3-(Trimethylstannyl)-2-thiophencarbonitril

[0108] Eine Lösung von 3-Brom-2-thiophencarbonitril (0,8 g, 4,3 mmol), Tetrakis-(triphenylphosphin)Palladium (0) (0,25 g, 0,2 mmol) und Hexamethylditin (1,4 g, 4,3 mmol) in Dimethoxyethan (5 cm³) wurde unter Rückfluss für 14 Stunden erwärmt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Reaktionsmischung wurde auf Florisil absorbiert und mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Methylenchlorid:Hexan 1:9) aufgereinigt, um die Titelverbindung als klares viskoses Öl zu erhalten (1,04 g, 3,8 mmol, 90%): ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0,35 (s, 9H), 7,56 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 0,9 Hz, 1H).

[0109] Eine Lösung von 5'-Bromspiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on (0,53 g, 1,9 mmol) Dichlorobis(triphenylphosphin) Palladium(II) (0,1 g, 0,14 mmol) und Triphenylarsin (0,14 g, 0,47 mmol) in Dimethoxyethan (8 cm³) wurde unter N₂ für 20 Minuten gerührt. Zu dieser Mischung wurden anschließend 3-(Trimethylstannyl)-2-thiophencarbonitril (0,64 g, 2,35 mmol) hinzugefügt. Die Lösung wurde auf unter Rückfluss für 32 Stunden erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung auf Florisil absorbiert und mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Ethylacetat:Hexan 2:3) aufgereinigt, um die Titelverbindung als grauweißen Feststoff zu erhalten (0,43 g, 1,39 mmol, 74%): ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,56-2,1 (m, 10H), 6,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,03, 1,45 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,45 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,4 Hz,

¹H), 8,32 (br s, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 22,07, 26,56, 34,4 (t), 48,13 (s), 110,18 (d), 111,3, 114,75 (s), 122,92, 126,76 (d) 128,44 (s), 137,55 (d), 138,11, 142,71, 144,49, 182,13 (s); MS (EI) m/z 307 (M-H)⁺.

Beispiel 35

5-(2'-oxo-2',3'-Dihydrospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-2-thiophencarbonitril

[0110] 5-Brom-2-thiophencarbonitril. Eine Mischung von 5-Brom-2-Thiophencarboxaldehyd (96,0 g, 500 mmol), Hydroxylaminhydrochlorid (111,9 g, 500 mmol), Pyridin (500 ml) und Ethanol (500 ml) wurden unter Stickstoff unter Rückfluss für 2 Stunden erwärmt. Die Reaktionsmischung konnte auf Umgebungstemperatur abkühlen und wurde im Vakuum einkonzentriert, um ein Öl zu ergeben. Der Rohextrakt wurde zweimal mit Eiswasser verrieben und der erhaltene Feststoff wurde auf einen Filter gesammelt. Eine Mischung eines Teils des obigen Feststoffes (44,31 g, 215 mmol), Kupfer (II) Acetatmonohydrat (4,2 g, 21 mmol) in Acetonitril (1,4 l) wurde unter Rückfluss für 3 Stunden erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum erwärmt und der Rest wurde in Ethylacetat gelöst. Die Lösung wurde mit 5% wässriger Schwefelsäure (2 × 30 ml), Wasser (2 × 30 ml) und Salzlösung (20 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rest wurde in einer minimalen Menge von Chloroform (1 l) gelöst und kristallisiert. Die erhaltenen Kristalle wurden auf einem Filter gesammelt und das Hydrat wurde einkonzentriert und mittels Chromatographie (Silicagel, Chloroform) aufgereinigt, um die genannte Verbindung als grauweißen Feststoff zu erhalten (31,5 g kombiniert, 58%): IR (film) 2200 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,39-7,38 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 4,0 Hz); MS (EI) m/z 187 (M⁺, 98%) 189 (M⁺, 100%).

[0111] Die Titelverbindung wurde gemäß dem Verfahren von Beispiel 18 unter Verwendung von 5-Brom-2-thiophencarbonitril und (2'-oxo-2',3'-dihydrospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronsäure hergestellt: Schmelzpunkt 225-228°C, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,63 (m, 8H), 1,90 (m, 2H), 6,91 (d, 1H, J = 8,13 Hz), 7,55 (dd, 1H, J = 8,13, 1,76 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 4,17 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 1,76 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 4,17 Hz), 10,51 (s, 1H); MS ((+)-APC1) m/z 309 [M+H]⁺.

Beispiel 36

4-Methyl-5-(2'-oxo-2',3'-Dihydrospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-2-thiophencarbonitril

[0112] Hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 18: Schmelzpunkt 200-203°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,63 (m, 8H), 1,87 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 6,95 (d, 1H, J = 8,13 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 8,13, 1,98 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 1,98 Hz), 7,82 (s, 1H), 10,50 (s, 1H); MS ((+)-APC1) m/z 323 [M+H]⁺.

Beispiel 37

4-Ethyl-5-(2'-oxo-2',3'-Dihydrospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-2-thiophencarbonitril

[0113] Hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 18: Schmelzpunkt 214-217°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 6,98-6,96 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 2,67-2,62 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 8H), 1,20-1,15 (t, 3H), MS ((+)-APC1) m/z 337 [M+H]⁺. Berechnet für C₂₀H₂₀N₂OS. 1/2 H₂O: C, 69,54; H, 6,13; N, 8,11. Gemessen C, 69,51; H, 6,06; N, 7,57.

Beispiel 38

5-(1',2'-Dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-thiophen-3-carbonitril

[0114] Hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 18: Schmelzpunkt 188-190°C, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,5-2,0 (m, 10H), 6,89 (d, J = 7,91 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,91, 1,98 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,32 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 1,32 Hz, 1H); MS (-ESI) m/z 307 (M-H).

Beispiel 39

2-(1',2'-Dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)thiophen-2-carbonitril

[0115] Hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 18: Schmelzpunkt 207-209°C, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,4-2,0 (m, 10H), 7,0 (d, J = 8,13 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 5,27 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,13 Hz, 1,98 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,49 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 10,6 (s, 1H); MS (-ESI) m/z 307 (M-H).

Beispiel 40

5-(1',2'-Dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol-5'-yl)-furancarbonitril

[0116] Hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 18: Schmelzpunkt 243-245°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,48 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, J = 0,7 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,58-7,55 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H, J = 0,7 Hz), 6,92-6,90 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,73-1,53 (m, 8H); MS ((+)EI) m/z 292 (M⁺).

Beispiel 41

5-(5-Chlor-2-thienyl)spiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

[0117] Hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 18: Schmelzpunkt 191-192°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,6-2,1 (m, 10H), 6,85-6,95 (m, 2H), 6,98 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,80 (brs, 1H); ¹³C-NMR (THF-d₈) δ 21,35, 25,33, 33,12 (t), 48,32 (s), 110,40, 121,66, 121,96, 125,44, 127,25 (d), 128,17, 128,43, 136,92, 140,20, 143,43, 183,72 (s); MS (EI) m/z 318 (M+H)⁺.

Beispiel 42

5-(5-Acetyl-2-thienyl)spiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

[0118] Hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 18: Schmelzpunkt 195-196°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,6-2,1 (m, 10H), 2,58 (s, 3H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,9 (br s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 22,24, 26,19 (t), 27,59 (q), 33,99 (t), 49,02 (s), 111,39, 123,45, 124,12, 127,02 (d), 128,59 (s), 134,79 (d), 137,92, 142,23, 143,41, 154,47, 184,51, 191,76 (s); MS (EI) m/z 326 (M+H)⁺.

Beispiel 43

5-(2'-oxo-2',3'-dihydrospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-2-nitro-thiophen

[0119] Hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 11: Schmelzpunkt 242°C (Zersetzung); ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,62-1,67 (m, 6H), 1,90-1,99 (m, 2H), 6,94 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 7,67 (dd, 1H, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 10,62 (s, 1H); MS (EI) m/z 328 (M⁺).

Beispiel 44

5'-(5-Nitro-1H-pyrrol-2-yl)spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1H)-on

2-(1',2'-Dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-1H-pyrrol-1-carboxylsäure, tert-butyl ester

[0120] Zu einer Lösung von 5'-Brom-spiro[cyclohexan-1,3'-indolin]-2'-on (3,4 g, 12 mmol) in 1,2-DME (100 ml) unter Stickstoffatmosphäre wurden Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (70 mg, 5 mol%) hinzugefügt. Nach 15 Minuten wurde nacheinander 2-Boron-1H-Pyrrol-1-Carboxylsäure, 1-tert Butyl Ester (1,3 eq, 3,31 g, 15,6 mmol) und eine K₂CO₃ Lösung (2,3eq, 3,83 g, 27,6 mmol) in Wasser (5 ml) zugefügt. Die Lösung wurde auf 80°C für 3 Stunden erwärmt und konnte anschließend abkühlen. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser (200 ml) gegossen und mit EtOAc (2 × 100 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert und mit Salzlösung gewaschen (150 ml) und über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wurde filtriert, in Vakuum einkonzentriert und der Rest mittels Blitzsäulenchromatographie auf Silicagel aufgereinigt (Eluierung mit 30% EtOAc:Hexan), um die genannte Verbindung zu ergeben: (3,4 g, 76%) als weißes Pulver, Schmelzpunkt 177°C. ¹H NMR (CDCl₃; 300 MHz) δ 1,38 (s, 9H), 1,59-1,93 (m, 10H), 6,18 (m, 1H), 6,23 („t“, 1H, 3Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,34 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,33 (br s, 1H, D₂Oex). MS ((+)APCI) m/z 367 [(M+H)⁺]. Berechnet für C₂₂H₂₆N₂O₃: C, 72,11; H, 7,15; N, 7,64. Gemessen 71,7; H, 7,16, N, 7,5.

2-(1',2'-Dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-5-nitro-1H-pyrrol-1-carboxylsäure, tert-butyl carbonat

[0121] Zu einer Lösung von 2-(1',2'-Dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-1H-pyrrol-1-carboxylsäure, tert-butyl ester (72 mg, 0,2 mmol) in MeCN (5 ml) wurden bei Raumtemperatur Silbernitrat (1,05 eq, 35 mg, 0,2 mmol) hinzugefügt. Nach 5 Minuten wurden Acetylchlorid (1,0 eq, 15 mg, 0,2 mmol) in MeCN (5 ml)

hinzugegeben und die Lösung konnte für 16 Stunden rühren. Dichlormethan (10 ml) wurde hinzugefügt und die Lösung wurde durch Celite filtriert und anschließend nacheinander mit Wasser, gesättigter NaHCO_3 , Wasser und Salzlösung (jeweils 10 ml) gewaschen. Die Lösung wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum einkonzentriert. Der Rest wurde mittels Blitzsäulenchromatographie auf Silicagel aufgereinigt (Eluierung mit 40% EtOAc:Hexan) um die genannte Verbindung als ein gelbes Öl zu ergeben (56 mg, 70%), das aus Aceton/Hexan kristallisiert wurde: Schmelzpunkt 163°C (Zersetzung).

[0122] 2-(1',2'-Dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-5-nitro-1H-pyrrol-1-carboxylsäure, tert-butylester (0,31 g, 0,85 mmol) wurden in einen 5 ml Rundbodengefäß gegeben, das mit einem Gummisep-tum verschlossen und mit einem Einlass für Stickstoff und einer Nadel, die ein Ausfließen des Gases erlaubt, ausgestattet war. Ein starker Stickstofffluss wurde aufrechterhalten, während das Gefäß in ein Ölbad gestellt wurde und auf 200°C erwärmt wurde. Nach 5 Minuten bei dieser Temperatur wurde das Gefäß aus dem Ölbad entfernt und konnte abkühlen. Der schwarze Rest wurde in ein größeres Gefäß mit Aceton gewaschen und an eine kleine Menge Silicagel absorbiert. Die Aufreinigung mittels Blitzsäulenchromatographie auf Silicagel (Eluierung mit 40% EtOAc/Hexan) ergab die Titelverbindung (0,20 g, 85%) als gelbes Öl, das aus Aceton/Hexan kristallisiert wurde, Schmelzpunkt 278°C (Zersetzung). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 ; 300 MHz) δ 1,55-1,87 (m, 10 H), 6,80 (d, 1H, J = 4 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,77 (dd, 1H J = 8, 1Hz), 8,04 (d, 1H, J = 1Hz), 10,51 (s, 1H), 13,21 (brs, 1H). MS((+)-APCI) m/z 312[(M+H) $^+$]. Berechnung für $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 65,58; H, 5,5; N, 13,5. Gemessen: C, 65,57; H, 5,54; N, 13,44.

Beispiel 45

5'-(5-Nitro-1-methyl-pyrrol-2-yl)spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on

5'-(1-Methyl-pyrrol-2-yl)spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on

[0123] Eine Mischung von 5'-(1H-pyrrol-2-yl)spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on (0,46 g, 1,7 mmol) und Kaliumcarbonat (5 eq, 1,18 g, 8,6 mmol) in DMF (2ml) wurde bei Raumtemperatur mit einer Lösung von Iodmethan (3 eq, 0,32 g, 5,1 mmol) in DMF (1 ml) behandelt. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt, anschließend in Wasser gegossen (10 ml). EtOAc (15 ml) wurde hinzugefügt, die Schichten wurden getrennt und die wässrige Schicht wurde mit EtOAc (2 \times 100 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden kombiniert, mit Salz gewaschen (15 ml) und über MgSO_4 getrocknet. Die Lösung wurde filtriert, im Vakuum einkonzentriert und der Rest wurde mit Blitzsäulenchromatographie aus Silicagel aufgereinigt (Eluierung mit 40% EtOAc/Hexan), um die genannte Verbindung als ein weißes Pulver zu ergeben (0,04 g, 76%), Schmelzpunkt 148-149°C. $^1\text{HNMR}$ (DMSO-d_6 ; 400 MHz) δ 1,50-1,62 (m, 3H), 1,62-1,82 (m, 5H), 1,83-1,94 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 6,08 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,97 (d, 1H, J = 8,1Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 8,1, 1,8 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 11,20 (br s, 1H). Berechnung für $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_1$: C, 77,11; H, 7,19; N, 9,98. Gemessen: C, 76,44; H, 7,21; N, 9,96.

[0124] Eine Mischung von 5'-(1-methyl-pyrrol-2-yl)spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on (0,36 g, 1,3 mmol) und Silbernitrat (1,1 eq, 0,24 g, 1,4 mmol) in Acetonitril (10 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Acetylchlorid (1,1 eq 0,1 ml, 1,4 mmol) behandelt. Die Mischung wurde für eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt und anschließend wurde Dichlormethan (30 ml) hinzugegeben und die Mischung wurde durch Celite filtriert. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser (20 ml), gesättigtes wässriges NaHCO_3 (20 ml) und Salzlösung (20 ml) gewaschen. Die Lösung wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum einkonzentriert. Der Rest wurde mittels Blitzsäulenchromatographie auf Silicagel (Eluierung mit 40% EtOAc/Hexan) aufgereinigt, um die Titelverbindung als gelbes Pulver zu ergeben (21 mg, 5%), Schmelzpunkt 210°C. $^1\text{HNMR}$ (DMSO-d_6 ; 300 MHz) δ 1,55-1,97 (m, 10H), 3,15 (s, 3H), 6,77 (dd, 1H, J = 4,2, 2,3 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,21 (dd, 1H, J = 4,2, 2,3 Hz), 7,83 (dd, 1H, J = 1,8, 8,2 Hz), 8,0 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 13,0 (br s, 1H). MS((+)-APCI) m/z 326 [(M+H) $^+$]. Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 65,45; H, 5,89; N, 12,91. Gemessen: C, 64,66; H, 5,76; N, 12,52.

Beispiel 46

5'-(1H-indol-4-yl)spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on

[0125] Hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 18: Schmelzpunkt 211-213°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,32 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 1,8 Hz) 7,55 (dd, 1H, J = 6,2, 1,8 Hz), 7,40 (dt, 1H, J = 6,2, 1,0 Hz), 7,29-7,28 (m, 1H), 7,27 (t, 1H, J = 3,1Hz), 7,18 (dd, 1H, J = 6,4, 0,9 Hz), 7,00 (dd, 1H, J = 7,5, 0,4 Hz), 6,72-6,71 (m, 1H), 2,00-1,59 (m, 10H); MS((+)-APCI) [M+H] $^+$ @ m/z 317

Beispiel 47

3-(1',2'-Dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)benzonitril

[0126] Eine Lösung von 3-(1',2'-Dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl) benzaldehydoxim (0,48 g, 1,49 mmol) in Chloroform (10 cm³) wurde mit Selendioxid (0,38 g, 3,50 mmol) behandelt und unter Rückfluss erwärmt. Nach 16 Stunden wurde die Mischung einkonzentriert und der Rest mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (SiO₂; EtOAc:Hexan 1:4) und das Produkt aus EtOAc/Hexan rekristallisiert, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu erhalten (0,161 g, 0,53 mmol, 35%), Schmelzpunkt 190-191°C, ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,59-1,87 (m, 6H), 1,88-2,09 (m, 4H), 7,03 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 8,2 Hz), 7,54 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,78 (dt, 1H, J = 7,2 Hz), 7,83 (m, 1H), 8,26 (s, 1H, br); MS ((+) ESI) m/z 303 (M+H)⁺.

Beispiel 48

3-(1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-5-fluorbenzonitril

[0127] Zu einer Lösung von 3,5-Dibromfluorbenzol in Diethylether (100 cm³) wurden n-Butyllithium (2,5 M, 8 cm³, 20 mmol) tropfenweise hinzugefügt. Nach 30 Minuten wurde die Mischung mit DMF (20 cm³) in die Diethylether (10 cm³) behandelt und das Rühren wurde bei -78°C fortgesetzt. Nach 30 Minuten wurde die Mischung mit verdünnter HCL aq. gequenchet, aufgetrennt und die wässrige Schicht wurde mit EtOAc extrahiert. Die organischen Schichten wurden kombiniert, mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert, um 3-fluor-5-brombenzaldehyd (4,0 g, 19,7 mmol, 100%) als Öl zu ergeben: ¹H NMR (CDCl₃) δ inter alia 7,50-7,53 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 9,93 (m, 1H), MS (EI) m/z 202, 204 [M⁺]

[0128] Zu einer Lösung von der zuletzt genannten Verbindung (4,0 g, 19,7 mmol) in Ethanol:Wasser (8:2, 50 cm³), wurde Natriumacetat (1,72 g, 21 mmol) und Hydroxylaminhydrochlorid (1,45 g, 21 mmol) hinzugefügt und die Mischung wurde unter Rückfluss behandelt. Nach 30 Minuten wurde die Mischung gekühlt, evaporiert und der Rest in Wasser und in EtOAc geteilt. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc reextrahiert und die kombinierten organischen Phasen wurden mit Wasser, gesättigter Natriumcarbonatlösung und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert, um 3-Fluor-5-brombenzaldehydoxim (3,76 g, 17,24 mmol, 87%), zu ergeben, dieses wurde ohne weitere Aufreinigung verwendet: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,24-7,27 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,68 (s, 1H) und 8,04 (s, 1H); MS (EI) m/z 217 [M⁺]

[0129] Das obige Oxim (3,76 g, 17,24 mmol) und Kupfer(II) Acetat (370 mg) wurden in Acetonitril (100 cm³) unter Stickstoff gelöst und unter Rückfluss erwärmt. Nach 5 Stunden wurde die Mischung evaporiert, der Rest mit EtOAc aufgenommen, mit Schwefelsäure (IN), Wasser, Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert, um 3-fluor-5-brombenzonitril (3,08 g, 15,39 mmol, 89%) zu ergeben, dieses wurde ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet.

[0130] Das obige Bromid (3,0 g, 15 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) (0,86 g, 0,75 mmol) wurden in Dimethoxyethan (130 cm³) unter Stickstoff gelöst. Nach 15 Minuten wurden (2'-oxo-2,3-dihydrospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl) boronsäure (2,82 g, 11,5 mmol) und Natriumcarbonat (3,1 g, 29,3 mmol) gelöst in Wasser (40 cm³) hinzugegeben und die Mischung unter Rückfluss erwärmt. Nach 8 Stunden wurde die Mischung gekühlt, in Wasser gegossen und mit EtOAc (3-mal) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden dann mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert. Der Rest wurde anschließend mittels Säulenchromatographie (EtOAc:Hexan, Gradienteluierung) aufgereinigt und das Produkt aus Methanol rekristallisiert, um 3-(1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-5-fluorbenzonitril zu ergeben (1,78 g, 5,55 mmol, 48%): Schmelzpunkt 199-205°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,64-2,03 (m, 10H), 7,03 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,31 (dt, 1H, J = 7,7 und 1,6 Hz), 7,41 dd, 1H, J = 8, 1,7 Hz), 7,49 (dt, 1H, J = 9,6, 2 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,64 (s, 1H) und 8,37 (s, 1H); MS (EI) m/z 320 [M⁺]

Beispiel 49

3-(1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-4-fluorbenzonitril

[0131] Hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 18: Schmelzpunkt 205-206°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆;): δ 10,47 (s, 1H), 8,08-8,06 (dd, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,43-7,40 (tt, 1H), 6,95-6,93 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 1,97-1,83 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 8H); MS (EI) m/z 320 (M+).

Beispiel 50

3-(1'-Diethoxymethyl-1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-5-fluorbenzonitril

[0132] Eine Lösung von 3-(1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-5-fluorbenzonitril (1,0 eq, 0,27 g, 0,84 mmol) in Triethylorthoformiat (2 ml, 12 mmol) auf 150°C für eine Stunde erwärmt. Die Reaktionsmischung konnte abkühlen, überschüssiges Triethylorthoformiat wurde im Vakuum entfernt und der Rest mittels Blitzsäulenchromatographie auf Silicagel aufgereinigt (eluiert mit 10% EtOAc/Hexan), um die Titelverbindung als weißes Pulver zu ergeben (0,2 g, 56%), Schmelzpunkt 146°C. ¹HNMR (DMSO-d₆; 400 MHz) δ 1,13 (t, 6H, J = 7 Hz), 1,60-1,96 (m, 10H), 3,48 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 7,35 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,68 (dd, 1H, J = 2,0, 8,3 Hz), 7,77 (ddd, 1H, J = 1,3, 2,4 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,92 (dt, 1H, J = 2,4, 10,5 Hz), 8,08 (dd, 1H, J = 1,3, 2,9 Hz), MS ((+)-EI) m/z 422 [M⁺]. Berechnet für C₂₅H₂₇FN₂O₃: C, 71,07; H, 6,44; N, 6,63. Gemessen: C, 70,75; H, 6,48; N, 6,52.

Beispiel 51

3-(7'-Brom-1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-5-fluorbenzonitril

[0133] Eine Mischung von 3-(1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-5-fluorbenzonitril (0,40 g, 1,23 mmol) und Kaliumacetat (0,13 g, 1,3 mmol) in Eisessig (3 ml) wurde bei Raumtemperatur mit einer Lösung aus Brom (1,05 eq, 0,21 g, 1,3 mmol) in Eisessig (3 ml) behandelt. Nach Rühren für eine Stunde wurde die Mischung auf Eis gegossen (20 g). Die Schichten wurden getrennt und die wässrige Schicht wurde mit Dichlormethan (2 × 10 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden kombiniert, nacheinander mit 10% wässriger Natriumthiosulfat (20 ml), Wasser (2 × 10 ml), gesättigte Natriumbikarbonat (10 ml) und Salzlösung (15 ml) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wurde filtriert, im Vakuum einkonzentriert und der Rest mittels Blitzsäulenchromatographie auf Silicagel aufgereinigt (Eluierung mit 30% EtOAc/Hexan), um die Titelverbindung als ein Öl zu ergeben (0,21 g, 43%), dieses wurde nach Zugabe von 10% EtOAc/Hexan auskristallisiert, Schmelzpunkt 217 °C, ¹H NMR (CDCl₃; 300 MHz) δ 1,56-2,04 (m, 10H), 7,33 (dddd, 1H, J = 1,25, 2,3, 3,6 und 9,0 Hz), 7,45 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), MS ((-)-ESI) m/z 399 [M⁻]. Berechnung für C₂₀H₁₆BrFN₂O₁: C, 60,17; H, 4,04; N, 7,02. Gemessen: C, 60,03; H, 4,08; N, 6,83.

Beispiel 52

3-(7'-Nitro-1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-5-fluorbenzonitril

[0134] Zu einer Mischung von 3-(1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-5-fluorbenzonitril (0,19 g, 0,6 mmol) und Silbernitrat (0,11 g, 0,6 mmol) in Trifluoressigsäure (5 ml) wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf Eis (20 g) gegossen. Ether (15 ml) wurde hinzugefügt, die Schichten wurden getrennt und die wässrige Schicht wurde mit Ether (3 × 10 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden kombiniert und sequentiell mit Wasser (2 × 20 ml) gesättigten NaHCO₃ (20 ml) und Salzlösung (15 ml) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wurde filtriert, im Vakuum einkonzentriert und der Rest wurde mittels Blitzsäulenchromatographie auf Silicagel (Eluierung mit 20% EtOAc/Hexan) aufgereinigt, um die Titelverbindung als weißes Pulver zu ergeben (0,2 g, 94%), Schmelzpunkt 196°C. ¹H NMR (DMSO-d₆; 400 MHz) δ 1,46-1,58 (m, 1H), 1,62-1,77 (m, 5H), 1,83 (m, 2H), 1,92-2,20 (m, 2H), 7,85 (dddd, 1H, J = 1,3, 2,4, 3,7 und 8,6 Hz), 8,12 (dddd, 1H, J = 1,8, 2,4, 4,2 und 10,5 Hz), 8,23 (m, 2H), 8,36 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 11,17 (bs, 1H). MS ((-)-APCI) m/z 365 [M⁻]. Berechnet für C₂₀H₁₆FN₃O₃: C, 65,75; H, 4,41; N, 11,5. Gemessen: C, 65,4; H, 4,54; N, 11,3.

Beispiel 53

3-(7'-Amino-1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-5-fluorbenzonitril

[0135] Zu einer Lösung von 3-(7'-nitro-1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-5-fluorbenzonitril (1,0 eq, 0,16 g, 0,4 mmol) in Eisessig (4 ml) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von Zinn(II)chlorid dihydrat (0,25 g, 1,1 mmol) in Salzsäure (2 ml) hinzugefügt. Die gelbe Mischung wurde für 30 Minuten gekocht, hierbei verschwand die gelbe Phase. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden IN HCL (10 ml) und Ether (20 ml) hinzugefügt. Die Schichten wurden voneinander getrennt und die wässrige Phase wurde mit Ether (2 × 20 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden kombiniert, nacheinander mit Wasser (2 × 20 ml) gesättigten wässrigen NaHCO₃ (20 ml) und Salzlösung (20 ml) gewaschen. Die Lösung wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum einkonzentriert. Der Rest wurde mittels Blitzsäulenchromatographie auf Sili-

cagel aufgereinigt (Eluierung mit 40% EtOAc/Hexan), um die Titelverbindung (70 mg, 50%) als Öl zu ergeben. Dieses wurde unter Zugabe von 10 EtOAc/Hexan auskristallisiert. Schmelzpunkt 241-243°C, ^1H NMR (DMSO_6 , 400 MHz) δ 1,50-1,75 (m, 8H), 1,82-1,95 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 6,90 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,09 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,75 (m, 2H), 7,90 ('s' 1H), 9,96 (bs, 1H). MS ((+)-APCI) m/z 336 $[(M+H)^+]$. Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FN}_{30}$: C, 71,63; H, 5,41; N, 12,18. Gemessen: C, 71,16; H, 5,58; N, 12,18.

Beispiel 54

5-(3-cyano-4-flouorophenyl)spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2(1H)-on

[0136] Hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 18: Schmelzpunkt 239-242°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,64-1,82 (m, 6H), 1,88-2,04 (m, 2H), 7,00 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,29-7,31 (m, 1H), 7,36 (dd, 1H, $J = 8,8$, 2Hz), 7,54 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,75-7,78 (m, 2H) und 8,18 (s, 1H, br), MS ((+)-APCL) m/z 321 $[(M+H)^+]$.

Beispiel 55

5'-(3-Chlorphenyl)spiro[4,4-dimethylcyclohexan-1',3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on

[0137] Eine Lösung von 3,3-Dimethylglutarsäureanhydrid in wasserfreiem THF (60 cm^3) wurde über 30 Minuten zu Lithium-Aluminium-Hydrid in wasserfreiem THF (300 cm^3) unter Stickstoff bei 0°C hinzugefügt. Die Mischung wurde dann schrittweise zum Rückfluss gebracht. Nach 3 Stunden wurde die Mischung abgekühlt, mit Wasser ($3,3\text{ cm}^3$), Natriumhydroxidlösung (15%, $3,3\text{ cm}^3$) und Wasser ($9,9\text{ cm}^3$) behandelt. Die Mischung wurde dann filtriert, das Präzipitat wurde mit EtOAc (3-mal) extrahiert und die kombinierten organischen Phasen evaporiert, um 3,3-Dimethyl-1,5-pentandiol (quantitative Ausbeute) zu erhalten; ^1H -NMR (CDCl_3) δ 0,95 (s, 6H), 1,57 (t, 4H, $J = 6,3$ Hz), 3,75 (t, 4H, $J = 6,3$ Hz).

[0138] Eine Lösung von 3,3-Dimethyl-1,5-Pentandiol (8,4 g, 63,5 mmol) in wasserfreiem Pyridin (180 cm^3) wurde auf 0°C unter Stickstoff gekühlt und über 5 Stunden mit einer Lösung von p-Toluolsulfonylchlorid (26,7 g, 140 mmol) in wasserfreiem Pyridin (100 cm^3) behandelt. Die Mischung konnte sich dann auf Raumtemperatur abkühlen. Nach 16 Stunden wurde die Mischung in Eis/Wasser gegossen und mit EtOAc (3-mal) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden mit verdünnter HCl (30%), gesättigtem Natriumhydrogencarbonat und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und evaporiert um 1,5-bis-(3,3 Dimethylpentan)-p-Toluolsulfonat (19,8 g, 45 mmol) zu ergeben, dies wurde ohne weitere Aufreinigung verwendet: ^1H -NMR (CDCl_3) δ unter anderem 0,85 (s, 6H), 1,56, (t, 4H, $J = 7,0$ Hz), 2,45 (s, 6H), 4,02 (t, 4H, $J = 7,0$ Hz), 7,35 (d, 4H, $J = 8,0$ Hz), 7,77 (d, 4H, $J = 8,0$ Hz); MS ((+) APCI) m/z 441 $(M + H)^+$.

[0139] Eine Lösung von 1,5-bis-(3,3-Dimethylpentan)-p-Toluolsulfonat (53,0 g, 120 mmol) und Natriumiodid (72,0 g, 480 mmol) wurde unter Rühren in wasserfreiem Aceton (500 cm^3) gelöst. Nach 16 Stunden unter Rückfluss wurde die Mischung abgekühlt, in Wasser gegossen und mit Diethylether (3-mal) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und evaporiert um 3,3-Dimethyl-1,5-diiodpentan (41,3 g, 117 mmol) als gelbes Öl zu ergeben, dies wurde ohne weitere Aufreinigung verwendet: ^1H -NMR (CDCl_3) δ unter anderem 0,90 (s, 6H), 1,87-1,91 (m, 4H), 3,09-3,15(m, 4H).

[0140] Eine Lösung von Oxindol (2,0 g, 15 mmol) wurde in wasserfreiem THF (50 cm^3) unter Stickstoff auf -60°C gekühlt und mit n-Butyllithium (2,5 M in Hexan, 15 cm^3 , 37,5 mmol) behandelt, gefolgt von N,N,N N'-tetramethylethylendiamin (5,66 g, 37,5 mmol). Nach 20 Minuten wurde 3,3-Dimethyl-1,5-Diiodpentan (15,8 g, 45 mmol) in wasserfreiem THF (10 cm^3) hinzugefügt und die Mischung konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 16 Stunden wurde die Mischung in Wasser gegossen, mit EtOAc (3-mal) extrahiert, mit Wasser, verdünnter HCl (10%), Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und evaporiert. Der Rest wurde dann einer Säulenchromatographie (SiO_2 , EtOAc: Hexan, 1:6) unterworfen, um spiro [4,4-dimethylcyclohexan-1',3-[3H]indol]-2'(1'H)-on (0,37 g, 1,62 mmol, 11%): ^1H -NMR (CDCl_3) δ 1,08 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,23-1,30 (m, 2H), 1,54-1,68 (m, 4H), 1,94-2,04 (m, 2H), 6,94 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,01 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,20 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,42 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz), 8,76 (s, 1H, br); MS (EI) m/z 229 $(M)^+$.

[0141] Zu einer Lösung der zuletzt genannten Verbindung (0,37 g, 1,62 mmol) und Natriumacetat (0,14 g, 1,7 mmol) in Essigsäure (5 cm^3) wurde Brom (0,27 g, 1,7 mmol) in Essigsäure (2 cm^3) hinzugefügt. Nach 30 Minuten wurde die Mischung in Natriumhydroxidlösung (2N) gegossen und mit Dichlormethan (2-mal) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und evaporiert, um 5'-Bromspiro[4,4-dimethylcyclohexan-1',3'-[3H]indol]-on zu ergeben (0,435 g, 1,41 mmol, 87%), diese wurden ohne weitere Aufreinigung verwendet. ^1H -NMR (CDCl_3) δ 1,08 (s, 3H), 1,49-1,64 (m, 4H), 1,69-1,74 (m, 2H), 1,89-1,98

(m, 2H), 6,77 d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,71 (s, 1H, br); MS ((+)APCI) m/z 308 (M+H)⁺.

[0142] Die zuletzt genannte Verbindung (0,56 g, 1,81 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,1 g, 0,08 mmol) wurde in Dimethoxyethan (20 cm³) unter Stickstoff gelöst. Nach 20 Minuten wurden 3-Chlorphenylboronsäure (0,57 g, 3,64 mmol) und Natriumcarbonat (0,97 g, 9,15 mmol) hinzugefügt und die Mischung wurde unter Rückfluss erwärmt. Nach 16 Stunden konnte die Mischung abkühlen, sie wurde in Wasser gegossen und mit EtOAc (2-mal) extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit Natriumhydroxid (2N) Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert. Der Rest wurde dann einer Säulenchromatographie (SiO₂, EtOAc:Hexan, 1:5) unterworfen, um die Titelverbindung zu ergeben, diese wurde mit Hexan vermahlen, um einen Feststoff zu ergeben (0,26 g, 0,77 mmol, 43%); Schmelzpunkt 184-185°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,11 (s, 6H), 1,57-1,80 (m, 6H), 1,45-2,03 (m, 2H), 6,98 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,29-7,44 (m, 4H), 5,52-7,55 (m, 2H), 8,12 (s, 1H, br); MS ((+) APCI) m/z 340 (M + H)⁺.

Beispiel 56

5'-(3-Nitrophenyl)spiro[4,4-dimethylcyclohexan-1',3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on

[0143] Zu einer Lösung von 5'-Bromspiro[4,4-dimethylcyclohexan-1',3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on (0,29 g, 0,95 mmol) in Dimethoxyethan (15 cm³) wurde Tetrakis(triphenylphosphin) palladium(0) (0,053 g, 0,046 mmol) hinzugefügt. Nach 20 Minuten wurden 3-Nitrophenylboronsäure (0,32 g, 1,9 mmol) und Natriumcarbonat (0,5 g, 4,75 mmol) in Wasser (7,5 cm³) hinzugefügt und die Mischung unter Rückfluss erwärmt. Nach 16 Stunden konnte sich die Mischung abkühlen und wurde in Wasser gegossen und mit EtOAc (2-mal) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden mit Natriumhydroxidlösung (2N), Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert. Der Rest wurde dann einer Säulenchromatographie unterworfen (SiO₂, EtOAc:Hexan, Gradienteluierung), anschließend wurde das Produkt mit Hexan vermahlen, um die Titelverbindung als gelben Feststoff zu erhalten (0,12 g, 0,35 mmol, 37%); Schmelzpunkt 230-231°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,18-1,24 (m, 6H), 1,57-1,86 (m, 6H), 1,94-2,03 (m, 2H), 7,03 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,87 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,06 (s, 1H, br), 8,19 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,40 (s, 1H); MS ((+) APCI) m/z 351 (M + H)⁺.

Beispiel 57

2,3,5,6-Tetrahydro-5-(3-Nitrophenyl)spiro[3H-indol-3,4-[4H]pyran]-2(1H)-on

[0144] Zu einer Lösung von Natriumiodid (64 g, 0,43 mol) in Aceton unter Stickstoff wurde 2-Bromethylether (20g, 0,086 mol) hinzugefügt. Dies ergab einen weißen Feststoff aufgrund eines Niederschlags. Nach 16 Stunden wurde die Mischung filtriert und das Filtrat einkonzentriert. Dichlormethan wurde zu dem filtrierten Rest gegeben, der Kuchen wurde weiterhin mit Dichlormethan gewaschen, die kombinierten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und evaporiert, um 2-Iodethylether (26,61 g, 0,0816 mol, 95%) als farbloses Öl zu erhalten; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3,26 (t, 2H, J = 7 Hz), 3,78 (t, 2H, J = 7 Hz).

[0145] Eine Lösung von Oxindol (5,00 g, 37,5 mmol) in wasserfreiem THF wurde unter Stickstoff auf -20°C gekühlt und n-Butyllithium (2,5 M in Hexan, 30 cm³, 75,1 mmol) wurden tropfenweise hinzugefügt, gefolgt von N,N,N',N'-Tetramethylethylenediamin (11,4 cm³). Nach 20 Minuten wurde eine Lösung von 2-Iodethylether (36 g, 112 mmol) in wasserfreiem THF (20 cm³) langsam hinzugefügt. Die Mischung konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen. Anschließend wurde sie für 16 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Nach 5 Stunden wurde die Mischung gekühlt und anschließend in Wasser gegossen, mit EtOAc (2-mal) extrahiert, die kombinierten organischen Phasen wurden mit verdünnter HCl (ph 1), Wasser (2-mal), gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert. Der Rest wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Aceton: Hexan 1:5) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu erhalten (0,78 g, 3,82 mmol, 10%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,84-1,95 (m, 4H), 3,91-3,96 (m, 2H), 4,21-4,277 (m, 2H), 6,89-6,92 (m, 1H), 7,06 (t, 1H, J = 7,1 Hz), 7,22 (t, 1H, J = 7,1 Hz), 7,35-7,38 (m, 1H).

[0146] Eine Lösung des obigen Produkts (0,78 g, 3,82 mmol) und Natriumacetat (0,32 g, 4,02 mmol) in Essigsäure (10 cm³) wurde mit Brom (0,64 g, 4,02 mmol) in Essigsäure (2 cm³) behandelt. Nach 30 Minuten wurde die Mischung in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und mit EtOAc (2 mal) extrahiert, mit Wasser, gesättigtem Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert, um die Titelverbindung (0,59 g, 2 mmol, 54%) als grauweißen Feststoff zu ergeben, dieser wurde ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,83-2,00 (m, 4H), 3,91-4,03 (m, 2H), 4,22-432 (m, 2H), 6,86

(d, 1H, J = 7 Hz), 738-7,45 (m, 1H), 7,52 (d, 1H, J = 1Hz), 8,36 (s, 1H, br); MS ((+)ESI) m/z 282 (M + H)⁺.

[0147] Eine Lösung der obigen Verbindung (0,58 g, 2,04 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0,11 g, 0,09 mmol) in Dimethoxyethan (16 cm³) wurde unter Stickstoff für 20 Minuten gerührt. Zu dieser Mischung wurden dann 3-Nitrophenylboronsäure (0,63 g, 4,06 mmol) und Kaliumcarbonat (1,68 g) in Wasser (7 cm³) hinzugefügt. Nach 3 Stunden unter Rückfluss wurde die Mischung gekühlt, in Wasser gegossen und mit EtOAc (3-mal) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert. Der Rest wurde einer Säulenchromatographie (SiO₂, EtOAc: Hexan, 1:2) unterworfen, um die Titelverbindung zu ergeben (0,19 g, 0,58 mmol, 28%). Eine Probe hiervon, die weiterhin mit präparativer LC (Primesphere C18, 10 Mikrometer, 50 × 250 mm, MeCN: H₂O 46:54, 100 cm³/min, RT 7, 57 min) aufgereinigt wurde, hatte die folgenden Eigenschaften: Schmelzpunkt >250°C, ¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 1,78-1,88 (m, 2H), 1,92-2,01 (m, 1H), 8,13-8,23 (m, 2H), 8,45-8,51 (m, 1H), 9,55 (s, 1H, br); MS (EI) m/z 341 (M)⁺.

Beispiel 58

5'-(5-Chlor-3-methylbenzo[b]thien-2-yl)spiro cyclo-hexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on

[0148] Eine Lösung von 2-Brom-5-chlor-3-methylbenzo[b]-thiophen (0,28 g, 1,1 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0,13 g, 0,1 mmol) in Dimethoxyethan (8 cm³) wurde unter Stickstoff für 20 Minuten gerührt. Zu dieser Mischung wurde anschließend 2'-oxo-2,3-Dihydrospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronsäure (0,32 g, 1,3 mmol) und Natriumcarbonat (0,35 g, 3,3 mmol) in Wasser (4 cm³) hinzugefügt. Die Lösung wurde unter Rückfluss für 12 Stunden gehalten und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt, in Wasser gegossen und mit EtOAc (3 × 50cm³) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert. Der Rest wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂) aufgereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu erhalten (0,18 g, 0,47 mmol, 45%): Schmelzpunkt 256-258°C, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,47-1,97 (m, 10H), 2,42 (s, 3H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,85 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 12,84 (q), 20,96, 25,08, 32,88 (t), 47,23 (s), 109,98, 121,99, 124,25, 124,71, 125,01 (d), 126,47, 126,59, 129,17, 130,01, 136,51, 140,42, 141,79, 142,76, 181,74 (s); MS (EI) m/z 380 (M-H)⁺.

Beispiel 59

5-(3-Fluor-4-nitrophenyl)spiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

[0149] Die Titelverbindung wurde hergestellt aus (2'-oxo-2,3-Dihydrospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl) Boronsäure (3,2 g, 12,5 mmol) und 4-Brom-2-fluor-Nitrobenzol (3 g, 13,6 mmol) wie in Beispiel 18 beschrieben (0,7 g, 16%), als gelben Feststoff: Schmelzpunkt 213-215°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,5-1,8 (m, 8H), 1,8-2,0 (m, 2H), 6,96 (d, 1H, J = 8,13 Hz), 7,68 (dd, 1H, J = 8,13, 1,76 Hz), 7,74 (dd, 1H, J = 8,68, 1,76 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 1,98 Hz), 7,92 (dd, 1H J = 13,4, 1,76 Hz), 8,18 (t, 1H, J = 8,46 Hz) und 10,52 (s, 1H); MS (EI) m/z = 340 (M⁺).

Beispiel 60

4-(1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-2-Furancarbonitril

[0150] Eine Lösung von 3-Brom-5-cyan-furan (0,75 g, 4,4 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,4 g) in Ethylenglykoldimethylether (20 cm³) wurden unter Stickstoff für 20 Minuten gerührt. Zu dieser Mischung wurde dann (Spiro[cyanhexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on-5-yl)boronsäure (1,6 g, 6,5 mmol) und Natriumacetat (1,4 g, 13,1 mmol) in Wasser (5 cm³) hinzugefügt. Die Lösung wurde unter Rückfluss für 18 Stunden gehalten und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt, in 2N NaOH gegossen und mit EtOAc (3-mal) extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert. Der Rest wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, EtOAc, Hexan) aufgereinigt, um die Titelverbindung als grauweißen Feststoff zu ergeben (0,45 g, 36%), Schmelzpunkt: 240-242°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,4 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,5 (dd, 1H, J = 1,5 6,5 Hz), 6,9 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 2,0-1,6 (m, 10H); MS (EI) M⁺ @ m/z 292.

Beispiel 61

5-[4-Fluor-3-(trifluormethyl(phenyl)spiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

[0151] Die Titelverbindung wurde hergestellt aus (2'-oxo-2,3-Dihydrospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol-5'-yl]boronsäure (2,5 g, 10 mmol) und 5-Brom-2-fluortrifluormethylbenzol (2 g, 8 mmol) wie in Beispiel 18 beschrieben, um die Titelverbindung als Feststoff zu erhalten (0,87 g, 30%): Schmelzpunkt 222°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,5-1,8 (m, 8H), 1,8-2,0 (m, 2H), 6,92 (d, 1H, J = 8,13 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 8,13, 1,76 Hz), 7,55 (dd, 1H, J = 10,54, 9,01 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 1,76 Hz), 7,90 (dd, 1H, J = 7,03, 2,20 Hz), 7,98 (m, 1H) und 10,39 (s, 1H); MS (EI) m/z 363 (M⁺).

Beispiel 62

5-[4-Fluor-3-nitrophenyl]spiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

[0152] Die Titelverbindung wurde hergestellt aus (2'-oxo-2,3-Dihydrospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol-5'-yl]boronsäure (2,8 g, 11 mmol) und 5-Brom-2-fluornitrobenzol (2,7 g, 12, 2 mmol) wie in Beispiel 18 beschrieben, um die Titelverbindung als Feststoff zu erhalten (2,5 g, 66%): Schmelzpunkt 243-245°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,8-2,0 (m, 2H), 1,5-1,8 (m, 8H), 6,94 (d, 1H, J = 8,13 Hz), 7,55 (dd, 1H, J = 8,01, 1,87 Hz), 7,63 (dd, J = 10,98, 8,79 Hz), 8,07 (m, 1H), 8,30 (dd, 1H, J = 7,14, 2,53 Hz) und 10,43 (s, 1H); MS (ESI (neg)) m/z 339 (M-H)⁻.

Beispiel 63

5-(4-Cyano-3-fluorphenyl)-spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on

[0153] Eine Lösung von 4-Cyan-3-fluor-Brombenzol (0,76 g, 3,8 mmol) und Tetrakis (triphenylphosphin)palladium(0) (0,3 g) in Ethylenglykoldimethylether (15 cm³) wurde unter N₂ für 20 Minuten gerührt. Zu dieser Mischung wurde dann (Spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on-5-yl)boronsäure (1,4 g, 5,7 mmol) und Natriumacetat (1,2 g, 11,4 mmol) in Wasser (5 cm³) hinzugefügt. Die Lösung wurde auf Rückfluss für 18 Stunden gebracht und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt, in 2N NaOH gegossen und mit EtOAc (3-mal) extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert. Der Rest wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, EtOAc, Hexan) aufgereinigt und die Titelverbindung als grauweißen Feststoff zu erhalten (0,45 g, 37%), Schmelzpunkt 258-260°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,8 (s, 1H), 7,7-7,6 (m, 2H), 7,5 (td, 2H, J = 0,9, 1,5, 5,7 Hz), 7,4 (dd, 1H, J = 1,5, 8,8 Hz), 7,0 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 2,0-1,6 (m, 10H); MS (-)APCI [M-H]⁻ @ m/z 319.

Beispiel 64

2-Fluor-4-(1',2'-Dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol-5'-yl])Benzaldehydoxim

[0154] Eine Lösung von 3-Fluor-4-brombenzaldehydoxim (0,5 g, 2,2 mmol), und Tetrakis (triphenylphosphin)palladium (0) (0,2 g) in Ethylenglykoldimethylether (10 cm³) wurde unter N₂ für 20 Minuten gerührt. Zu dieser Mischung wurden anschließend (Spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on-5-yl)boronsäure (0,8 g, 3,3 mmol) und Natriumacetat (0,7 g, 6,5 mmol) in Wasser (5 cm³) hinzugefügt. Die Lösung wurde für 18 Stunden unter Rückfluss gehalten und dann auf Raumtemperatur gekühlt, in 2N NaOH gegossen und mit EtOAc (3-mal) extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert. Der Rest wurde mit Säulenchromatographie (SiO₂, EtOAc, Hexan) aufgereinigt, um die Titelverbindung als grauweißen Feststoff zu ergeben (0,25 g, 34%): Schmelzpunkt 240-242°C, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11,6 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,8-7,7 (m, 2H), 7,6-7,5 (m, 3H), 6,9 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 2,0-1,6 (m, 10H); MS (EI) M⁺ @ m/z 338.

Beispiel 65

5-(2'-oxo-2',3'-Dihydrospiro[cyclopentan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-2-nitrothiophin

[0155] Eine Lösung von 2-Brom-5-nitrothiophin (0,6 g, 2,9 mmol) und Tetrakis (triphenylphosphin)palladium (0) (0,2 g) in Ethylenglykoldimethylether (20 cm³) wurde unter Stickstoff für 20 Minuten gerührt. Zu dieser Mischung wurden dann (Spiro[cyclopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on-5-yl)boronsäure (1,0 g, 4,3 mmol) und Natriumacetat (1,0 g, 10,0 mmol) in Wasser (5 cm³) gegeben. Die Lösung wurde für 18 Stunden unter Rückfluss

gehalten und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt, in 2N NaOH gegossen und mit EtOAc (3-mal) extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und evaporiert. Der Rest wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , EtOAc, Hexan) aufgereinigt, um die Titelverbindung als gelben Feststoff zu erhalten (0,87 g, 96%): Schmelzpunkt 264-266°C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,6 (s, 1H), 8,1 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 7,7 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,6 (m, 2H), 6,9 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 2,0-1,9 (m, 8H); MS (EI) M^+ @ m/z 314

Beispiel 66

5-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on

[0156] Eine Lösung von 5-Brom-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on (0,35 g, 1,46 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,13 g, 0,11 mmol) in Dimethoxyethan (10 cm^3) wurde unter Stickstoff für 20 Minuten gerührt. Zu dieser Mischung wurden dann 3-Chlor-4-fluorbenzoboronsäure (0,26 g, 1,49 mmol) und Kaliumcarbonat (0,62 g, 4,5 mmol) in Wasser (5 cm^3) hinzugefügt. Die Lösung wurde für 16 Stunden unter Rückfluss gehalten und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt, in gesättigtes Ammoniumchlorid gegossen und mit EtOAc (3-mal) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4) und evaporiert. Der Rest wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Ethylacetat:Hexan 1:3) um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu erhalten (0,124 g, 0,43 mmol, 30%): Schmelzpunkt 206,5-207,8°C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1,3 (s, 6H), 6,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,9, 8,9$ Hz, 1H), 7,5 (dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,6 (ddd, $J = 8,9, 7,1, 2,2$ Hz, 1H), 7,7 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,8 (dd, $J = 7,1, 2,2$ Hz, 1H), 10,5 (s, 1H); MS (EI) m/z 289/291 (M) $^+$.

Beispiel 67

3-(3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-Benzonitril

(2'-oxo-[2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronsäure

[0157] Zu einer Lösung von 5'-Brom-3,3-dimethyl-[1,3'-[3H]indol]-2'-(1'H)-on (3,5 g, 14,6 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (60 cm^3) wurde Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl, 0,59 g, 14,6 mmol) hinzugefügt. Nach 30 Minuten rühren bei Raumtemperatur wurde die Mischung auf -78°C gekühlt und n-Butyllithium (2,5 M in Hexan, $5,9\text{ cm}^3$, 14,6 mmol) wurden langsam hinzugefügt. Nach 30 Minuten wurde tri-isopropylborat (9 cm^3 , 38,9 mmol) hinzugegeben und die Mischung konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 8 Stunden wurden Salzsäure (1 N, 200 cm^3) und Ethylacetat (200 cm^3) hinzugefügt und die Mischung für 20 Minuten gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert und die kombinierten organischen Schichten wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und evaporiert. Der Rest wurde mit Hexan vermahlen und das Präzipitat im Vakuum getrocknet, um (2'-oxo-[2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronsäure (1,8 g, 8,8 mmol, 60%) als gelbweißen Feststoff zu erhalten, dieser wurde ohne weitere Aufreinigung verwendet. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1,23 (s, 6H), 6,81 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 8,69 (s, 1H).

[0158] Eine Lösung von 3-Brombenzonitril (0,30 g, 1,65 mmol) und der Tetrakis (triphenylphosphin)palladium (0,13 g, 0,11 mmol) in Dimethoxyethan (10 cm^3) wurde unter N_2 für 20 Minuten gerührt. Zu dieser Mischung wurden dann (2'-oxo-[2,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronsäure (0,41 g, 2,0 mmol) und Kaliumcarbonat (0,86 g, 6,2 mmol) in Wasser (5 cm^3) hinzugefügt. Die Lösung wurde unter Rückfluss für 16 Stunden gehalten und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt, in gesättigtes Ammoniumchlorid gegossen und mit EtOAc (3-mal) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4) und evaporiert. Der Rest wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Ethylacetat: Hexan 1:2,5) aufgereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu erhalten (0,22 g, 0,68 mmol, 51%), Schmelzpunkt 200,2-202,0°C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1,32 (s, 6H), 6,96 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,75-7,78 (m, 2H), 7,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 10,49 (s, 1H); MS (EI) m/z 263 ($M+H$) $^+$.

Beispiel 68

2-Fluor-3-(1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol-5'-yl])Benzaldehydoxim

[0159] Eine Lösung von 3-Brom-2-fluorbenzoesäure (0,219 g, 1 mmol) in wasserfreiem Methanol (5 ml) unter Stickstoff wurde mit Trimethylorthoformiat (0,22 ml, 2 mmol) und p-Toluolsulfonsäure (katalytische Mengen) behandelt und dann unter Rückfluss erwärmt. Nach 16 Stunden wurde die Mischung evaporiert und der Rest geteilt in Wasser und Et_2O . Die organische Schicht wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung,

Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und evaporiert um Methyl-3-brom-2-fluorbenzoat (0,195 g, 0,84 mmol, 84%) zu erhalten: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,90-7,85 (m, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,10 (dt, 1H, $J = 8,0, 1,0$ Hz) und 3,94 (s, 3H); MS (EI) 232 (M^+).

[0160] Eine Lösung der zuletzt genannten Verbindung (3,077 g, 13,2 mmol) in wasserfreiem Toluol (80 ml) wurde bei -78°C unter Stickstoff mit di-iso-Butylaluminiumhydrid in Toluol (1 M, 15,7 ml, 15,7 mmol) behandelt. Nach 1 Stunde bei -78°C wurde die Mischung mit wässriger HCl (3M, 16 ml) gequenscht. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur (RT) erwärmt, geteilt in EtOAc/ H_2O , die wässrige Schicht wurde reextrahiert mit EtOAc und die kombinierten organischen Schichten wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und evaporiert, um 3-Brom-2-fluorbenzaldehyd (2,63 g, 12,9 mmol, 98%) zu ergeben, dieses wurde ohne weitere Aufreinigung verwendet: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10,35 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,18 (t, 7,8 Hz).

[0161] Eine Mischung der zuletzt genannten Verbindung (2,63 g, 12,9 mmol), Hydroxylaminhydrochlorid (1,0 g, 14 mmol) und Kaliumacetat (1,37 g, 14 mmol) wurden in Ethanol/ H_2O (60 ml, 8:2) gegeben und die Mischung unter Rückfluss erwärmt. Nach 30 Minuten konnte die Mischung sich abkühlen, wurde evaporiert und in EtOAc und Wasser separiert. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und evaporiert, um 3-Brom-2-fluorbenzaldoxim zu ergeben, dieses wurde ohne weitere Aufreinigung verwendet.

[0162] Die Titelverbindung wurde hergestellt aus 3-Brom-2-fluorbenzaldoxim (0,40 g, 1,83 mmol) und (Spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on-5-yl)boronsäure wie im Beispiel 18 beschrieben, um das Produkt (0,094 g, 0,27 mmol, 15% Ausbeute) als weißen Feststoff zu ergeben: Schmelzpunkt $213-217^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10,95 (s, 1H); 9,65 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,76 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz), 7,59 (s, 1H), 7,43-7,33 (m, 3H), 7,19 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 6,98 (d, 1H, $J = \delta$ Hz und 1,91-1,60 (m, 10H; MS ((+) ESI) $m/z = 339$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Beispiel 69

5-(3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-4-Methylthiophin-2-carbonitril

[0163] 5-Brom-4-methyl-2-thiophincarboxaldehyd. Zu einer Lösung von Diethylamin (28 g, 0,383 mol) in wasserfreiem THF (400 ml) wurden bei -40°C unter Stickstoff einer Lösung von n-BuLi (2,5 M, 153 ml, 0,383 mol) in Hexan gegeben. Nach Zugabe wurde die Lösung bei -40°C unter Stickstoff für 30 Minuten gerührt, auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 2-Brom-3-methylthiophin (45 g, 0,254 mol) in wasserfreiem THF (450 ml) gehandelt. Die Reaktionslösung wurde bei -78°C für 30 Minuten gerührt und mit wasserfreiem DMF (100 ml) behandelt. Die Mischung konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen und wurde mit 1N wasserfester Salzsäurelösung (11) gequenscht. Die Lösung wurde mit Ethylacetat extrahiert (3×450 ml). Die Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde die letztgenannte Verbindung als weißer Feststoff erhalten (46 g, 88,3%). Eine Probe dieses Produkts wurde aus Hexan kristallisiert: Schmelzpunkt $63-65^\circ\text{C}$, IR (KBr) 1654 cm^{-1} , $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,75 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 2,26 (s, 3H); MS (EI) m/z 204/206 (M^+). Berechnet für $\text{C}_8\text{H}_5\text{BrOS}$: C, 35,14; H, 2,46, Gemessen: C, 35,00; H, 2,44.

[0164] 5-Brom-4-methyl-2-thiophincarbonitril hergestellt wie 5-Brom-4-methyl-2-Thiophincarboxaldehyd unter Verwendung des Verfahrens gemäß Beispiel 35. Weißer Feststoff: Schmelzpunkt $40-42^\circ\text{C}$; IR (KBr) 2200 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,29 (s, 1H), 2,21 (s, 3H). MS (EI) – m/z 201/203 (M^+ , 98%/100%); Berechnet für $\text{C}_8\text{H}_4\text{BrNS}$: C, 35,66; H, 1,99; N, 6,93. Gemessen: C, 36,00; H, 2,14; N, 6,76.

[0165] Herstellung gemäß der Verfahren von Beispiel 18 und Verwendung von (2'-oxo-[2,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronsäure (357 mg, 1,7 mmol) und 5-Brom-4-methylthiophin-2-carbonitril (295 mg, 1,5 mmol), um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu erhalten (227 mg, 0,8 mmol, 55%): Schmelzpunkt $192,3-193^\circ\text{C}$, $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,29 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 6,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,0, 1,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 10,57 (s, 1H); MS (EI) m/z 282(m) $^+$.

Beispiel 70

5-(3-Chlor-5-fluorphenyl)-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on.

[0166] Hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 18 und Verwendung von (2'-oxo-[2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronsäure (345 mg, 1,7 mmol) und 1-Brom-3-chlor-5-fluorbenzol (295 mg, 1,4 mmol), um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu erhalten (245 mg, 0,85 mmol, 60%): Schmelzpunkt $205,9-206,8^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,31 (s, 6H), 6,93 (d, $J = 8,1$ Hz), 7,35 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,5-7,6 (m,

2H), 7,6 (s, 1H), 7,78 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 10,49 (s, 1H); MS (EI) m/z 290 (M+H)⁺.

Beispiel 71

5-(3-Fluor-5-Nitro-Phenyl)-3,3-Dimethyl-1,3-Dihydro-indol-2-on

[0167] Hergestellt gemäß dem Verfahren vom Beispiel 18 und Verwendung von (2'-oxo-[2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronsäure (272 mg, 1,3 mmol) und 1-Fluor-3-Iod-5-nitrobenzol (299 mg, 1,1 mmol), um die Titelverbindung als gelben Feststoff zu erhalten (192 mg, 0,64 mmol, 57%): Schmelzpunkt 231,2-232,7°C, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,33 (s, 6H), 6,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,0-8,1 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 10,55 (s, 1H); MS (ESI) m/z 301 (M+H)⁺.

Beispiel 72

4-(3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-furan-2-carbonitril

[0168] Hergestellt gemäß dem Verfahren vom Beispiel 18 unter Verwendung von (2'-oxo-[2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)Boronsäure (354 mg, 1,7 mmol) und 4-Bromfuran-2-carbonitril (200 mg, 1,2 mmol), um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu erhalten (76 mg, 0,3 mmol, 26%): Schmelzpunkt 199,6-201,4°C, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,28 (s, 6H), 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 10,46 (s, 1H); MS (ESI) m/z 251 (M-H)⁻.

Beispiel 73

4-Methyl-5-(2'-oxo-2',3'-dihydrospiro[cyclopentan-1,3'-[3H]indol-5'-yl]-2-thiophencarbonitril

(Spiro[cyclopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on-5-yl)boronsäure

[0169] Zur Analyse von 5-Brom-spiro[cyclopentan-1,3'[3H]indol]-2'(1'H)-on (13,1 g, 53 mmol) im wasserfreien THF (300 cm³) unter Stickstoff wurde Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 2,1 g, 53 mmol) hinzugefügt. Nach 30 Minuten wurde die Reaktionsmischung auf -78°C gekühlt und Butyllithium (2,5 M in Hexan, 22 cm³, 53 mmol) langsam hinzugefügt. Nach 30 Minuten wurde tris-iso-Propylborat (34 cm³, 146 mmol) hinzugefügt und die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur gebracht und für 14 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in 1N HCl gegossen und mit EtOAc (3-mal) extrahiert. Die organischen Schichten wurden gesammelt und mit 1N HCl und Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert, um die letztgenannte Verbindung (7,8 g, 64%) als hellgrauen Feststoff zu erhalten, dieser wurde ohne weitere Aufreinigung verwendet. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,3 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,7-7,6 (m, 2H), 6,8 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 3,4 (s, 1H), 2,0-1,7 (m, 8H); MS (FI-POS) m/z @ 231.

[0170] Eine Lösung von 2-Brom-5-cyan-3-methylthiophen (0,63 g, 3,1 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,2 g) in Ethylenglykoldimethylether (20 cm³) wurde unter N₂ für 20 Minuten gerührt. Zu dieser Mischung wurden (Spiro[cyclopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on-5-yl)boronsäure (1,0 g, 4,7 mmol) und Natriumcarbonat (1,0 g, 9,4 mmol) in Wasser (5 cm³) gegeben. Die Lösung wurde auf Rückfluss für 18 Stunden gebracht und dann auf Raumtemperatur gekühlt, in 2N NaOH gegossen und mit EtOAc (3-mal) extrahiert. Die kombinierten Phasen wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert. Der Rest wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂; EtOAc, Hexan) aufgereinigt, um die Titelverbindung als blassgelben Feststoff zu erhalten (0,6 g, 62%): Schmelzpunkt 135-136°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,5 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,4-7,3 (m, 2H), 7,0 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 2,3 (s, 3H), 2,0-1,8 (m, 8H); MS [M-H]⁻ = 307.

Beispiel 74

5'-(4-Cyan-3-fluorphenyl)-spiro[cyclopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on

[0171] Eine Lösung von 4-Cyano-3-fluor-brombenzol (0,63 g, 3,1 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,2 g) Ethylenglykoldimethylether (20 cm³) wurde unter N₂ für 20 Minuten gerührt. Zu dieser Mischung wurden anschließend Spiro[cyclopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on-5-yl)boronsäure (1,0 g, 4,7 mmol) und Natriumcarbonat (1,0 g, 9,4 mmol) in Wasser (5 cm³) hinzugefügt. Die Lösung wurde unter Rückfluss für 18 Stunden gehalten und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt in 2N NaOH gegossen und mit EtOAc (3-mal) extrahiert. Die kombinierten Phasen wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert. Der Rest wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂; EtOAc, Hexan) aufgereinigt,

um die Titelverbindung als gelben Feststoff zu ergeben (0,35 g, 36%). Schmelzpunkt: Zersetzung bei 235°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,5 (s, 1H), 7,9 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,9 (dd, 1H, J = 1,4, 10,2 Hz), 7,3 (td, 2H, J = 1,6, 6,5 Hz), 7,6 (dd, 1H, J = 1,9, 6,3 Hz), 6,9 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 2,0-1,9 (m, 8H); MS [M-H]⁻ = 305.

Beispiel 75

5'-(3-cyano-4-fluorphenyl)-spiro[cyclopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on

[0172] Eine Lösung von 3-Cyano-4-fluor-brombenzol (0,63 g, 3,1 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) (0,2 g) Ethylenglykoldimethylether (20 cm³) wurde unter N₂ für 20 Minuten gerührt. Zu dieser Mischung wurde anschließend zugefügt (Spiro[cyclopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on-5-yl)boronsäure (1,0 g, 4,7 mmol) und Natriumacetat (1,0 g, 9,4 mmol) in Wasser (5 cm³). Die Lösung wurde unter Rückfluss für 18 Stunden gehalten und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt in 2N NaOH gegossen und mit EtOAc (3-mal) extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert. Der Rest wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂; EtOAc, Hexan) aufgereinigt, um die Titelverbindung als weiße Kristalle zu erhalten (0,10 g, 10%). Schmelzpunkt: 264-266°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,4 (s, 1H), 8,3 (dd, 1H, J = 2,4, 3,7 Hz), 8,1-8,0 (m, 1H), 7,6-7,5 (m, 2H), 7,5 (dd, 1H, J = 1,9, 6,3 Hz), 6,9 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 2,0-1,9 (m, 8H); MS [M-H]⁻ = 305.

Beispiel 76

5'-(3-Clor-4-fluorphenyl)-spiro[cyclopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on

[0173] Eine Lösung von 3-Clor-4-fluor-brombenzol (0,4 cm³, 0,66 g, 3,1 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) (0,2 g) Ethylenglykoldimethylether (20 cm³) wurde unter N₂ für 20 Minuten gerührt. Zu dieser Mischung wurde anschließend zugefügt (Spiro[cyclopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on-5-yl)boronsäure (1,0 g, 4,7 mmol) und Natriumacetat (1,0 g, 9,4 mmol) in Wasser (5 cm³). Die Lösung wurde unter Rückfluss für 18 Stunden gehalten und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt in 2N NaOH gegossen und mit EtOAc (3-mal) extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert. Der Rest wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂; EtOAc, Hexan) aufgereinigt, um die Titelverbindung als blassgelber Feststoff zu erhalten (0,65 g, 66%). Schmelzpunkt: 202-204°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,4 (s, 1H), 7,9 (dd, 1H, J = 2,3, 4,9 Hz), 7,7-7,6 (m, 1H), 7,6 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,5 (s, 1H), 7,4 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 6,9 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 2,0-1,9 (m, 8H); MS [M-H]⁻ = 314.

Beispiel 77

5'-(3-Cyanphenyl)-spiro[cyclopentan-1,3'[3H]indol]-2'(1'H)-on

[0174] Eine Lösung von 3-Brombenzonitril (0,5 g, 2,6 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) (0,2 g) in Ethylenglykoldimethylether (20 cm³) wurde unter N₂ für 20 Minuten gerührt. Zu dieser Mischung wurden anschließend (Spiro[cyclopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on-5-yl)boronsäure (0,9 g, 3,9 mmol) und Natriumcarbonat (0,8 g, 7,8 mmol) in Wasser (5 cm³) hinzugefügt. Die Lösung wurde für 18 Stunden unter Rückfluss gehalten und dann auf Raumtemperatur gekühlt in 2N NaOH gegossen und mit EtOAc (3-mal) extrahiert. Die kombinierten Phasen wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert. Der Rest wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂; EtOAc, Hexan) aufgereinigt, um die Titelverbindung als grauweißen Feststoff zu erhalten (0,30 g, 40%). Schmelzpunkt: 217-219°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,4 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,0 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,8 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,6 (m, 2H), 7,5 (dd, 1H, J = 1,8, 6,3 Hz), 6,9 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 2,0-1,9 (m, 8H); MS [M-H]⁻ = 287.

Beispiel 78

5-(1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclopentan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-2-thiophencarbonitril

[0175] Eine Lösung von 2-Brom-5-cyanthiophen (0,5 g, 2,6 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) (0,2 g) in Ethylenglykoldimethylether (20 cm³) wurde unter N₂ für 20 Minuten gerührt. Zu dieser Mischung wurden anschließend (Spiro[cyclopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on-5-yl)boronsäure (0,9 g, 3,9 mmol) und Natriumcarbonat (0,8 g, 7,8 mmol) in Wasser (5 cm³) hinzugefügt. Die Lösung wurde für 18 Stunden unter Rückfluss gehalten und dann auf Raumtemperatur gekühlt in 2N NaOH gegossen und mit EtOAc (3-mal) extrahiert. Die kombinierten Phasen wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert. Der Rest wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂; EtOAc, Hexan) aufgereinigt, um die Titelverbindung als

gelben Feststoff zu ergeben (0,3 g, 40%). Schmelzpunkt: 248°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,4 (s, 1H), 8,5 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 8,3 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 7,6 (s, 1H), 7,5 (dd, 1H, J = 1,7, 6,4 Hz), 6,9 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 2,0-1,8 (m, 8H); MS [M-H]⁻ = 293.

Beispiel 79

5-(3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-furan-2-carbonitril

[0176] Eine Lösung von 5-cyan-2-bromfuran (0,5 g, 2,6 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) (0,2 g) in Ethylenglykoldimethylether (20 cm³) wurde unter N₂ für 20 Minuten gerührt. Zu dieser Mischung wurden anschließend (Spiro[cyclopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on-5-yl)boronsäure (0,9 g, 3,9 mmol) und Natriumcarbonat (0,8 g, 7,8 mmol) in Wasser (5 cm³) hinzugefügt. Die Lösung wurde für 18 Stunden unter Rückfluss gehalten und dann auf Raumtemperatur gekühlt in 2N NaOH gegossen und mit EtOAc (3-mal) extrahiert. Die kombinierten Phasen wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert. Der Rest wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂; EtOAc, Hexan) aufgereinigt, um die Titelverbindung als grauweißen Feststoff zu ergeben (0,35 g, 49%). Schmelzpunkt: 193-194°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,6 (s, 1H), 7,7 (d, 2H, J = 3,3 Hz), 7,6 (dd, 1H, J = 1,6, 6,6 Hz), 7,1 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 2,0-1,8 (m, 8H), MS [M-H]⁻ = 277.

Beispiel 80

5'-(3-Cyan-5-fluorphenyl)-spiro[cyclopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on

[0177] Eine Lösung von 3-Cyan-5-fluor-brombenzol (0,5 g, 2,6 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) (0,2 g) in Ethylenglykoldimethylether (20 cm³) wurde unter N₂ für 20 Minuten gerührt. Zu dieser Mischung wurden anschließend (Spiro[cyclopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on-5-yl)boronsäure (0,9 g, 3,9 mmol) und Natriumcarbonat (0,8 g, 7,8 mmol) in Wasser (5 cm³) hinzugefügt. Die Lösung wurde für 18 Stunden unter Rückfluss gehalten und dann auf Raumtemperatur gekühlt in 2N NaOH gegossen und mit EtOAc (3-mal) extrahiert. Die kombinierten Phasen wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert. Der Rest wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂; EtOAc, Hexan) aufgereinigt, um weiße Nadeln zu erhalten (0,35 g, 44%). Schmelzpunkt: 235-237°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,5 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,0 (dt, 1H, J = 1,7, 2,0, 7,0 Hz), 7,8-7,7 (m, 2H), 7,6 (dd, 1H, J = 1,8, 6,4 Hz), 6,9 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 2,0-1,9 (m, 8H), MS (EI) M⁺ @ m/z 306.

Beispiel 81

3-(1',2'-Dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol-5'-yl])phenylacetonitril

[0178] Hergestellt aus 3-Bromphenylacetonitril und 2'-oxo-2',3'-Dihydrospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5-yl)boronsäure gemäß dem Verfahren von Beispiel 18 wurde die Titelverbindung als weißes Pulver erhalten: Schmelzpunkt 190-193°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,42 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, J = 1,39 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 6,87 Hz), 7,46 (m, 2H), 7,31 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 8,05), 4,10 (s, 2H), 2,04-1,50 (m, 10H); MS m/z 316 (M⁺). Berechnung für C₂₁H₂₀N₂O₂ 0,2 H₂O: C, 78,82; H, 6,42; N, 8,75. Gemessen: C, 78,73; H, 6,44; N, 8,52.

Beispiel 82

3-(3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-5-fluor-benzolnitril

[0179] Hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 18 unter Verwendung von (2'-oxo-[2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1,3'-[3H]indol]-5-yl)boronsäure (640 mg, 3,1 mmol) und 5-brom-3-cyan-fluorbenzol (423 mg, 21,2 mmol) um die Titelverbindung als gelben Feststoff zu erhalten (261 mg, 0,93 mmol, 44%): Schmelzpunkt 231,2-232,3°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,32 (s, 6H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 10,52 (s, 1H); MS (EI) m/z 280 (M)⁺.

Beispiel 83

3,3-Dimethyl-5-(5-nitro-thiophen-2-yl)-1,3-dihydro-indol-2-on

[0180] Hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 18 unter Verwendung von (2'-oxo-[2,3-Dihydro-3,3-di-

methyl-1,3'-[3H]indol]-5-yl)boronsäure (384 mg, 1,9 mmol) und 2-brom-5-nitrothiophen (300 mg, 1,4 mmol) wurde die Titelverbindung als gelber brauner Feststoff erhalten (270 mg, 0,9 mmol, 65%): Schmelzpunkt 223-225°C. ¹H-NMR (NMR (CDCl₃) δ 1,5 (s, 6H), 6,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,07 (br s, 1H); MS (EI) m/z 288 (M)⁺.

BEISPIEL 84

2-(3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-pyrrol-1-Carboxylsäure tert-Butylester

[0181] Hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 18 unter Verwendung von 5'-Brom-3,3-dimethyl[1,3'-[3H]indol]-2'-1'H-on (1,24 g, 5,2 mmol) und N-BOC-pyrrol-2-Boronsäure (1,5 g, 5,93 mmol), um die Titelverbindung als grau-weißen Feststoff zu erhalten (506 mg, 1,5 mmol, 30 %): Schmelzpunkt 168,4-170,2°C, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.26 (s, 6H), 1.28 (s, 9H), 6.1 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 6.2 (dd, J = 3.2 Hz, 1H), 6.8 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.1 (dd, 7.9, 1.6 Hz), 7.2 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.3 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 10.4 (s, 1H); MS (APCI) m/z 327 (M+H)⁺.

BEISPIEL 85

2-(3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-nitro-pyrrol

[0182] Zu einer Lösung von 2-(3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-pyrrol-1-Carboxylsäure tert-butylester (0,90 g, 2,8 mmol) in Acetonitril (wasserfrei, 40 ml) wurde bei -15°C Silbernitrat (0,49 g, 2,9 mmol) hinzugefügt, gefolgt von Acetylchlorid (0,21 ml, 2,95 mmol). Die Reaktion konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen und wurde für 16 Stunden gerührt. Dichlormethan (250 ml) wurde zu der Reaktionsmischung hinzugefügt, durch Celite gefiltert und mit Wasser, gesättigtem Natriumbicarbonat, Wasser und anschließend Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und in Vakuum einkonzentriert. Die Aufreinigung mittels Blitz-säulenchromatographie auf Silicagel (2:3 Ethylacetat/Hexan) ergab 2-(3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-nitro-pyrrol-1-Carboxylsäure tert-butylester als gelben Feststoff: ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.43 (s, 6H), 1.48 (s, 9H), 6.3 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.0 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.2 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.4 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 8.2 (s, 1H), 2-(3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-nitro-pyrrol-1-Carboxylsäure tert-butylester wurde in einem 50 ml Rundbodengefäß unter Stickstoff eingebracht. Ein kräftiges Spülen mit Stickstoff wurde aufrechterhalten, während das Gefäß in ein Ölbad gestellt wurde und auf 160°C erhitzt wurde. Nach 10 Minuten bei dieser Temperatur wurde das Gefäß aus dem Ölbad entfernt und konnte sich abkühlen. Der schwarze Rest wurde in ein größeres Gefäß mit Aceton gewaschen und auf eine kleine Menge Florisil adsorbiert. Die Aufreinigung mittels Blitz-säulenchromatographie auf Silica-Gel (1:2 EtOAc:Hexan) ergab die Titelverbindung (76 mg, 15 %), diese wurde mit Ether/Hexan vermahlen, um einen grünlich-gelben Feststoff zu ergeben, Schmelzpunkt 293,9-294,2°C (Zersetzung): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.3 (s, 6H), 6.77 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 10.55 (s, 1H), 13.12 (s, 1H), MS (ESI) m/z 270 (M-H)⁻.

BEISPIEL 86

5-(3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-thiophen-2-carbonitril

[0183] Hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 18 unter Verwendung von (2'-oxo-[2,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronsäure (570 mg, 2,8 mmol) und 5-bromthiophen-2-carbonitril (350 mg, 1,9 mmol), um die Titelverbindung eisgrau-weißen Feststoff zu erhalten (299 mg, 1,1 mmol, 60 %), Schmelzpunkt 255-256 °C: ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.46 (s, 6H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H); MS (EI) m/z 268 (M)⁺.

BEISPIEL 87

3-(3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-fluoro-benzonitril

[0184] Hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 18 unter Verwendung von (2'-oxo-[2,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronsäure (300 mg, 1,5 mmol) und 4-brom-2-fluoro-benzonitril (240 mg, 1,2 mmol), um die Titelverbindung als grau-weißen Feststoff zu ergeben (185 mg, 0,66 mmol, 55 %), Schmelzpunkt 270-272°C, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.31 (s, 6H), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 7.5, 7.5, 1H), 10.56 (s, 1H); MS (ESI) m/z 279 (M-H)⁻.

[0185] Die biologische Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde in in-vitro und in-vivo Assays, wie sie unten beschrieben sind, evaluiert. Die in-vitro-Potenzen liegen im Bereich 0,01 nM–10000 nM und die in-vivo-Potenzen im Bereich von 1 µg/kg bis 100 mg/kg.

A. In-vitro-Biologie

[0186] Die in-vitro-Biologie wurde bestimmt durch (1) kompetitive Radioligandenbindung: unter Verwendung der A-Form des humanen Progesteronrezeptors mit Progesteron als Radioliganden; (2) Co-Transfektionsassay, der die funktionale Aktivität, ausgedrückt als Agonist EC₅₀ und Antagonist IC₅₀-Werte bereitstellt; (3) die T47D-Zellproliferation, welche ein weitere, funktioneller Assay ist, der Daten für Agonisten und Antagonisten bereitstellt; und (4) T47D-alkalische Phosphatase-Zell-Assay, dieser ist ein weiterer funktionaler Assay, der Daten für Agonisten und Antagonisten bereitstellt.

1. hPR-Bindungsassay:

[0187] Dieser Assay wird durchgeführt gemäß Pathirana, C., Stein, R.B.; Berger, T.S.; Fenical, W.; Ianiro, T.; Mais, D.E.; Torres, A.; Glodman, M.E.; Nonsteroidal human progesterone receptor modulators from the marine alga *Cymoplia barbata*, J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 1992, 41, 733-738.

2. PRE-Luciferaseassay in CV-1-Zellen

[0188] Das Ziel dieses Assays ist die Bestimmung der progestationalen oder antiprogestationalen Potenz einer Verbindung basierend auf deren Effekt auf die PRE-Luciferase-Reporteraktivität in CV-1-Zellen co-transfiziert mit humanen PR- und PRE-Luciferaseplasmiden. Die Materialien und Verfahren, die in dem Assay verwendet wurden, sind die folgenden:

a. Medium:

[0189] Das Wachstumsmedium war wie folgt: DMEM (BioWhitaker) enthaltend 10 % (v/v) fötales Rinderserum (Hitze-inaktiviert), 0,1 mM MEM, nicht-essentielle Aminosäuren, 100 U/ml Penicillin, 100 mg/ml Streptomycin und 2 mM GlutaMax (GIBCO, BRL). Das Versuchsmedium war wie folgt: DMEM (BioWhitaker), Phenolrot-frei, enthaltend 10 % (v/v) Aktivkohle behandeltes fötales Rinderserum (Hitze-inaktiviert), 0,1 mM MEM nicht-essentielle Aminosäuren, 1000/ml Penicillin, 100 mg/ml Streptomycin und 2 mM GlutaMax (GIBCO, BRL).

b. Zellkultur, Transfektion, Behandlung und Luciferaseassay

[0190] Der CV-1-Stock der Zellen wird in Wachstumsmedium gehalten. Die Co-Transfektion wird unter Verwendung von $1,2 \times 10^7$ -Zellen, 5 mg pLEM-Plasmid mit hPR-B eingefügt in den Sph1- und BamH1-Stellen, 10 mg pGL3-Plasmid mit zwei PREs stromaufwärts der Luciferase-Sequenz und 50 mg ultraschallbehandelten Kälberthymus-DNA als Träger-DNA in 250 µl durchgeführt. Die Elektroporation wurde bei 260 V und 1000 µF in einem Biorad Gene Pulser II durchgeführt. Nach Elektroporation wurden die Zellen in Wachstumsmedium resuspendiert und in 96-Vertiefungsplatten mit 40000 Zellen/Vertiefung in 200 µl ausplattiert. Nach Inkubation übernacht wurde das Medium zum Versuchsmedium gewechselt. Die Zellen wurden dann mit der Referenz oder der Testverbindungen im Versuchsmedium behandelt. Die Verbindungen wurden als antiprogestationale Aktivität bei vorhandenem 3 nM Progesteron getestet. Das Medium wurde 24 Stunden nach Behandlung entfernt, die Zellen wurden 3x mit D-PBS (GIBCO, BRL) gewaschen. 50 µl Zelllysispuffer (Promega, Madison, WI) wurden zu jeder Vertiefung gegeben, und die Platten wurden für 15 Minuten in einem Titer-Plate-Shaker (Lab Line Instrument, Inc.) geschüttelt. Die Luciferase-Aktivität wurde unter Verwendung von Luciferase-Reagenzien von Promega gemessen.

c. Analyse der Ergebnisse:

[0191] Jede Behandlung besteht aus mindestens vier Replikaten. Log-transformierte Daten wurden zu einer Analyse der Varianz und der Anpassung der nicht-linearen Dosisantwortkurve für sowohl agonistische als antagonistische Aktivität verwendet. Die Huber-Gewichtung wurde zum Herabgewichten der Wirkungen von Ausreißern verwendet. EC₅₀- oder IC₅₀-Werte wurden aus den umgewandelten Werten berechnet. JMP-Software (SAS Institute, Inc.) wurde sowohl für die Einweg-Analyse der Varianz als auch für die nicht-lineare Antworten

nalyse verwendet.

d. Referenzverbindungen:

[0192] Progesteron und Trimegeston sind Referenzprogestine und RU486 ist das Referenzantiprogestin. Alle Referenzverbindungen wurden in den vollständigen Dosis-Antwort-Kurven mitlaufen gelassen und die EC_{50} - oder IC_{50} -Werte wurden berechnet.

Tabelle 1. Bestimmte EC_{50} , Standardabweichung (SE), und 95 % Konfidenzintervall (CI) Werte für die Referenzprogestine von drei individuellen Studien

Verbindung	Exp.	EC50		95% CI	
		(nM)	SE	unterer	oberer
Progesteron	1	0,616	0,026	0,509	0,746
	2	0,402	0,019	0,323	0,501
	3	0,486	0,028	0,371	0,637
Trimegestone	1	0,0075	0,0002	0,0066	0,0085
	2	0,0081	0,0003	0,0070	0,0094
	3	0,0067	0,0003	0,0055	0,0082

Tabelle 2. Bestimmte EC_{50} , Standardabweichung (SE), und 95 % Konfidenzintervall (CI) Werte für Referenzprogestine von drei individuellen Studien

IC 50

95% CI

Verbindung	Exp.	(nM)	SE	unterer	oberer
RU 486	1	0,028	0,002	0,019	0,042
	2	0,037	0,002	0,029	0,048
	3	0,019	0,001	0,013	0,027

Progestationale Aktivität: Verbindungen, die die PRE-Luciferase-Aktivität signifikant erhöhen ($p < 0,05$) im Vergleich zur Vehikelkontrolle werden als aktiv angesehen.

Antiprogestationale Aktivität: Verbindungen, die von 3 nM Progesteron induzierte PRE-Luciferase-Aktivität signifikant reduzieren ($p < 0,05$).

EC_{50} : Konzentration einer Verbindung, die die halbmaximale Zunahme der PRE-Luciferase-Aktivität (Angabe in nM) mit SE.

IC_{50} : Konzentration einer Verbindung, die die halbmaximale Abnahme der 3 nM Progesteron-induzierten PRE-Luciferase-Aktivität (Angabe in nM) mit SE, ergibt.

3. T47D-Zellproliferationsassay

[0193] Das Ziel dieses Assays ist die Bestimmung der progestationalen und antiprogestationalen Potenz unter Verwendung eines Zellproliferationsassays in T47D-Zellen. Die Wirkung der Verbindung auf die DNA-Synthese in T47D-Zellen wird gemessen. Die Materialien und Methoden dieses Assays sind die folgenden:

- Wachstumsmedium: DMEM:F12 (1:1) (GIBCO, BRL) versetzt mit 10 % (v/v) fötales Rinderserum (nicht Hitze-inaktiviert), 100 U/ml Penicillin, 100 mg/ml Streptomycin und 2 mM GlutaMax (GIBCO, BRL).
- Behandlungsmedium: Minimales essentielles Medium (MEM) (#51 200-038 GIBCO, BRL) Phenolrot-frei, versetzt mit 0,5 % Aktivkohle behandeltem fötales Rinderserum, 100 U/ml Penicillin, 200 mg/ml Streptomycin und 2 mM GlutaMax (GIBCO, BRL).
- Zellkultur: Stock T47D-Zellen wurden in Wachstumshormon gehalten. Für den Assay der BrdU-Aufnahme wurden die Zellen in 96-Vertiefungsplatten (Falcon, Becton Dickinson Labware) mit 10000 Zellen pro Vertiefung in Wachstumsmedium ausplattiert. Nach Inkubation übernacht wurde das Medium auf Behand-

lungsmedium gewechselt und die Zellen wurden für weitere 24 Stunden vor der Behandlung kultiviert. Die Stammverbindungen wurden in entsprechenden Vehikeln gelöst (100 % Ethanol oder 50 % Ethanol/50 % DMSO), anschließend im Behandlungsmedium verdünnt und zu den Zellen gegeben. Progestin und Anti-Progestin-Referenzverbindungen liefen in den vollständigen Dosis-Antwort-Kurven mit. Die Endkonzentration des Vehikels betrug 0,1 %. In Kontrollvertiefungen erhielten die Zellen nur das Vehikel. Anti-Progestine wurden in Anwesenheit von 0,03 nM Trimegeston getestet, dem Referenz-Progestin-Agonisten. Das Medium wurde 24 Stunden nach Behandlung entfernt und die Zellen mit 10 mMol BrdU (Amersham Life Science, Arlington Heights, IL) in Behandlungsmedium für 4 Stunden markiert.

d. Zellproliferationsassay: Am Ende der BrdU-Markierung wurde das Medium entfernt und die BrdU-Aufnahme unter Verwendung eines Zellproliferations-ELISA-Kits (#RPN, 250, Amersham Life Science) gemäß den Anweisungen des Herstellers gemessen. In kurz, die Zellen wurden in Ethanol enthaltenden Fixierungsmittel für 30 Minuten fixiert, gefolgt von einer Inkubation in einem Blockierungspuffer für 30 Minuten, um den Hintergrund zu reduzieren. Peroxidase markierte Anti-BrdU-Antikörper wurden zu den Vertiefungen gegeben und für 60 Minuten inkubiert. Die Zellen wurden 3x mit PBS gewaschen und mit 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin (TMB)-Substrat für 10 bis 20 Minuten abhängig von der Potenz der Verbindungen, inkubiert. Anschließend wurden 25 µ von 1 M Schwefelsäure zu jeder Vertiefung gegeben, um die Farbreaktion zu stoppen und die optische Dichte wurde mit einem Plattenleser bei 450 nm innerhalb von 5 Minuten gelesen.

e. Analyse der Ergebnis: Für die Analyse der Varianz und der Anpassung der Dosis-Antwort-Kurve für sowohl die Agonisten als auch die Antagonisten- Eigenschaft wurden als Quadratwurzel transformierten Daten verwendet. Die Huber-Gewichtung wurde zur Herunterberechnung der Wirkungen von Ausreißern verwendet. Die EC_{50} - oder IC_{50} -Werte wurden von den zurücktransformierten Werten bestimmt. JMP-Software (SAS Institute, Inc.) wurde sowohl für die Einweg-Analyse der Varianz als auch für die nicht-lineare Dosis-Antwort-Analysen bei sowohl Einzeldosis als Dosis-Antwort-Studien verwendet.

f. Referenzverbindungen: Trimegeston und Medroxyprogesteronacetat (MPA) sind Referenzprogestine und RU486 ist das Referenz-Antiprogestin. Alle Referenzverbindungen wurden vollständig bei den Dosis-Antwort-Kurven mitlaufen gelassen und die EC_{50} - oder IC_{50} -Werte wurden bestimmt.

Tabelle 3. Bestimmte EC_{50} , Standardabweichung (SE) und 95 % Konfidenzintervalle (CI) Werte für die einzelnen Studien

Verbindung	Exp.	EC 50	SE	95% CI	
		(nM)		unterer	oberer
Trimegeston	1	0,017	0,003	0,007	0,040
	2	0,014	0,001	0,011	0,017
	3	0,019	0,001	0,016	0,024
MPA	1	0,019	0,001	0,013	0,027
	2	0,017	0,001	0,011	0,024

Tabelle 4. Bestimmte IC_{50} , Standardabweichung, und 95 % Konfidenzintervall Werte für Anti-Progestin, RU486

Verbindung	Exp.	EC 50	SE	95% CI	
		(nM)		unterer	oberer
RU486	1	0,011	0,001	0,008	0,014
	2	0,016	0,001	0,014	0,02
	3	0,018	0,001	0,014	0,022

[0194] Die EC_{50} -Konzentration einer Verbindung gibt die halbmaximale Zunahme der BrdU-Aufnahme mit Standardabweichung an; die IC_{50} -Konzentration einer Verbindung gibt die halbmaximale Abnahme der durch 0,1 Trimegeston induzierten BrdU-Aufnahme mit SE an.

4. T47D-Zellassay auf alkalischer Phosphatase

[0195] Der Zweck dieses Assays ist die Identifizierung von Progestinen oder Anti-Progestinen durch Bestimmung der Wirkung einer Verbindung auf die alkalische Phosphatase-Aktivität in T47D-Zellen. Die Materialien

und Verfahren in diesem Assay sind die folgenden:

- a. Kulturmedium: DMEM:F12 (1:1) (GIBCO, BRL), versetzt mit 5 % (v/v) Aktivkohle behandeltem mit fötalen Rinderserum (nicht Hitze-inaktiviert), 100 U/ml Penicillin, 100 µg/ml Streptomycin, und 2 mM GlutaMax (GIBCO, BRL).
- b. Alkalische Phosphatase-Assay-Puffer.
 - I. 0,1 M Tri-Ha, pH 9,8, enthaltend 0,2 % Triton X-100
 - II. 0,1 M Tri-HCl, pH 9,8, enthaltend 4 mMol p-nitrophenylphosphat (Sigma).
- c. Zellkulturen und Behandlung: Gefrorene T47D-Zellen wurde in einem 37°C Wasserbad aufgetaut und auf 280000 Zellen/ml Zellkulturmedium verdünnt. Zu jeder Vertiefung in einer 96-Vertiefungsplatte (Falcon, Becton Dickison Labware) wurden 180 µ verdünnte Zellsuspension gegeben. 20 µ der Referenz- oder Testverbindungen verdünnt im Kulturmedium wurden dann zu jeder Vertiefung hinzugefügt. Wenn die Progestin-Antagonisten-Aktivität getestet wurden, wurden die Referenz-Anti-Progestine oder die Testverbindungen in Anwesenheit von 1 nM Progesteron hinzugefügt. Die Zellen wurden in einer 5 % CO₂/feuchten Atmosphäre für 24 Stunden bei 37°C inkubiert.
- d. Alkalische Phosphate Enzymassay: Am Ende der Behandlung wurde das Medium aus den Platten entfernt und 50 µl des Assay-Puffers I wurde zu jeder Vertiefung gegeben. Die Platten wurden einem Titer-Platten-Schüttler für 15 Minuten geschüttelt. Anschließend wurden 150 µl Assay-Puffer II zu jeder Vertiefung gegeben. Die Messung der optischen Dichte wurde in 5 Minutenintervallen für 30 Minuten bei einer Testwellenlänge von 405 nm bestimmt.
- e. Analyse der Ergebnisse: Analyse der Dosis-Antwort-Daten: Für die Referenz- und Testverbindungen wurde eine Dosis-Antwort-Kurve mit der Dosis (x-Achse) gegenüber der Rate der Enzymreaktion (Anstieg) (y-Achse) erstellt. Die Quadratwurzel transformierten Daten wurden zur Analyse der Varianz und zur Anpassung der nicht-linearen Dosis-Antwort-Kurve für sowohl den Agonist- als auch Antagonist-Modus verwendet. Die Huber-Gewichtung wurde zur Herabstufung der Wirkungen von Ausreißern verwendet. Die EC₅₀ oder IC₅₀-Werte wurden aus den zurücktransformierten Werten berechnet. JMP Software (SAS Institute, Inc.) wurde für sowohl Einweganalyse der Varianz als auch die nicht-linearen Dosis-Antwort-Analysen in sowohl Einzeldosis als auch Dosis-Antwort-Studien, genutzt.
- f. Referenzverbindungen: Progesteron und Trimegeston sind Referenzprogestine und RU486 ist das Referenz-Anti-Progestin. Alle Referenzverbindungen wurden vollständig in den Dosis-Antwort-Kurven mitlaufen gelassen und die EC₅₀- oder IC₅₀-Werte wurden berechnet.

Tabelle 5. Bestimmte EC₅₀, Standardabweichung (SE) und 95 % Konfidenzintervall (CI) Werte für Referenz-Progestine aus drei unabhängigen Experimenten

Verbindung	Exp.	EC 50	SE	95% CI	
		(nM)		unterer	oberer
Progesteron	1	0,839	0,030	0,706	0,996
	2	0,639	0,006	0,611	0,669
	3	1,286	0,029	1,158	1,429
Trimegestone	1	0,084	0,002	0,076	0,091
	2	0,076	0,001	0,072	0,080
	3	0,16	0,004	0,141	0,181

Tabelle 6. Bestimmte EC₅₀, Standardabweichung (SE) und 95 % Konfidenzintervall (CI) Werte für Referenz-Anti-Progestin aus drei unabhängigen Experimenten

Verbindung	Exp.	IC 50	SE	95% CI	
		(nM)		unterer	oberer
RU486	1	0,103	0,002	0,092	0,115
	2	0,12	0,001	0,115	0,126
	3	0,094	0,007	0,066	0,134

[0196] Der erste in-vivo-Assay ist das Ratten-Dezidualisierungsmodell, das zur Bestimmung der progestinalen Wirkungen von sowohl Agonisten als Antagonisten verwendet wird. Der zweite in-vivo-Assay ist das Ratten-Ovulationsmodell, dass noch in der Entwicklung ist und daher steht das Protokoll hierfür nicht zur Verfügung.

1. Ratten-Dezidualisierungs-Assay:

[0197] Das Ziel dieses Verfahrens ist die Wirkung von Progestinen und Anti-Progestinen auf die Rattengebärmutter-Dezidualisierung zu untersuchen und die relativen Potenzen der verschiedenen Testverbindungen zu vergleichen. Die Materialien und Verfahren, die in diesem Assay verwendet wurden, sind die Folgenden:

- a. Verfahren: Die Testverbindungen wurden in 100 % Ethanol gelöst und mit Maiskeimöl (Vehikel) vermischt. Die Stammlösungen der zu testenden Verbindungen in Öl (Mazola™) wurden dann durch Erwärmen (bis -80°C) der Mischung zum Abdampfen des Ethanols hergestellt. Die Testverbindungen wurden anschließend mit 100 % Maiskeimöl oder 10 % Ethanol in Maiskeimöl vor der Behandlung der Tiere verdünnt. Kein Unterschied in der dezidualen Antwort wurde gefunden, wenn diese zwei Wege verglichen wurden.
- b. Tiere (RACUC-Protokoll #5002): Ovariectomierte geschlechtsreife weibliche Sprague-Dawley-Ratten (ca. 60 Tage alt und 230 g) wurden von Taconic (Taconic Farms, NY) nach Operation erhalten. Ovariectomie wurde mindestens 10 Tage vor der Behandlung durchgeführt, um das Zirkulieren von Geschlechtshormonen zu reduzieren. Die Tiere wurden unter 12 Stunden Licht/Dunkelheit-Zyklus gehalten und ihnen wurde Standardnahrung und Wasser ad libitum verabreicht.
- c. Behandlung: Die Ratten wurden gewogen und zufällig in Gruppen von 4 oder 5 vor der Behandlung eingeordnet. Die Testverbindungen in 0,2 ml Vehikel wurden durch subkutane Injektion in die Nackenrolle oder durch Sondenfütterung mit 0,5 ml verabreicht. Die Tiere wurden einmal täglich über 7 Tage behandelt. Zum Testen der Anti-Progestine wurden den Tieren die Testverbindungen und eine EC_{50} -Dosis des Progesterons (5,6 mg/kg) während der ersten drei Tage der Behandlung verabreicht. Nach dezidualer Stimulierung erhielten die Tiere weiterhin Progesteron bis zur Nekropsie vier Tage später.
- d. Dosierung: Die Dosen wurden hergestellt bezogen auf mg/kg durchschnittliches Körpergewicht der Gruppe in allen Studien, eine Kontrollgruppe erhielt Vehikel. Die Bestimmung der Dosis-Antwort-Kurven wurde unter Verwendung der Dosen mit der Halb-Log-Zunahme durchgeführt (z.B. 0,1, 0,3, 1,0, 3,0 mg/kg ...).
- e. Deziduale Induktion: Ca. 24 Stunden nach der dritten Injektion wurde die Dezidualisierung in einem der beiden Uterushörner durch Ankratzen des antimesometrialen luminalen Epithels mit einem stumpfen Ende einer 21 G-Nadel induziert. Die contralateralen Hörner wurden nicht angeritzt und verblieben als unstimulierte Kontrolle. Ca. 24 Stunden nach der letzten Behandlung wurden die Ratten mittels CO_2 getötet und das Körpergewicht bestimmt. Die Uteri und das Fett wurden entfernt. Dezidualisierte (D-Horn) und Kontroll (C-horn)-Uterushörner wurden getrennt gewogen.
- f. Analyse der Ergebnisse: Die Zunahme des Gewichts des dezidualisierten Uterushörners wurde berechnet durch D-Horn/C-Horn und der Logarithmischen Transformation, um die Normalität und Homogenität der Varianz zu maximieren. Der Huber-M-Estimator wurde zur Heruntergewichtung der Ausreißer bei sowohl der Anpassung der Dosis-Antwort-Kurve als auch der Einweg-Analyse der Varianz verwendet. JMP-Software (SAS Institute, Inc.) wurde für sowohl die Einweg-ANOVA als auch die nicht-lineare Dosis-Antwort-Analyse verwendet.
- g. Referenzverbindungen: Alle Progesterin-Referenzverbindungen liefen für die Dosis-Antwort-Kurven vollständig mit und die EC_{50} für das Gebärmutternassgewicht wurden berechnet.

Tabelle 7. Bestimmte EC_{50} , Standardabweichung (SE) und 95 % Konfidenzintervall Werte für die einzelnen Studien

Verbindung	Exp.	EC_{50} (mg/kg, s.c.)	SE	95% CI	
		(nM)		unterer	oberer
Progesteron	1	5,5	0,77	4,21	7,20
	2	6,21	1,12	4,41	8,76

3-Ketodesogestrel	1	0,11	0,02	0,07	0,16
	2	0,1	0,05	0,11	0,25
	3	0,06	0,03	0,03	0,14
Levonorgestrel	1	0,08	0,03	0,04	0,16
	2	0,12	0,02	0,09	0,17
	3	0,09	0,02	0,06	0,13
	4	0,09	0,02	0,06	0,14
MPA	1	0,42	0,03	0,29	0,60
	2	0,39	0,05	0,22	0,67
	3	0,39	0,04	0,25	0,61

Tabelle 8. Bestimmte EC₅₀, Standardabweichung (SE) und 95 % Konfidenzintervall Werte für drei Referenzverbindungen

Verbindung	Exp.	EC50 (mg/kg, s.c.)	SE	95% CI	
		(nM)		unterer	oberer
Progesteron	1	5,62	0,62	4,55	7
3-Ketodesogestrel	2	0,1	0,02	0,07	0,14
Levonorgestrel	3	0,1	0,01	0,08	0,12

Tabelle 9. Bestimmte EC₅₀, Standardabweichung (SE) und 95 % Konfidenzintervall Werte für das Antiprogestin RU486

Verbindung	Exp.	IC50 (mg/kg, s.c.)	SE	95% CI	
		(nM)		unterer	oberer
RU 486	1	0,21	0,07	0,05	0,96

Konzentration: Die Konzentration der Verbindung im Assay (Wert mg/kg Körpergewicht),

Verabreichungsweg: der Weg, wie die Verbindung den Tieren verabreicht wurde

Körpergewicht: durchschnittliches Gesamtkörpergewicht der Tiere (Wert kg)

D-Horn: Nassgewicht des dezidualisierten Uterushorns (Wert mg)

C-Horn: Nassgewicht des Uterushorns (Wert mg)

deziduale Antwort: $[(D-C)/C] \times 100 \%$

progestationale (prämenstruelle) Aktivität: Verbindungen, die die Dezidualisierung signifikant induzieren ($p < 0,05$) im Vergleich zur Vehikelkontrolle werden als aktiv angesehen

anti-progestationale Aktivität: Verbindungen, die die EC₅₀ der Progesteron induzierten Decidualisierung signifikant erniedrigen ($p < 0,05$)

EC₅₀ für das Uterusgewicht: Konzentration der Verbindung, die die halbmaximale Zunahme der dezidualen Antwort (Wert mg/kg) ergibt

IC₅₀ für das Uterusgewicht: Konzentration der Verbindung, die die halbmaximale Abnahme in der EC₅₀ Progesteron-induzierten dezidualen Antwort ergibt (Wert mg/kg) Daten für repräsentative Verbindungen

Beispiel	Ki/nM	CV-1 IC50/nM	Decid. IC50 mg/kg
34	19	14	50% @ 10
35	22	19	50% @ 10
80			70% # 3
77			60% @ 3
44	123	20	50% @ 3
73			50% @ 3
36	4,8	9	50% @ 10
32	9	1	60% @ 10
47	18	7	50% @ 10

Beispiel 89

4-(1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-2-flourbenzolacetonitril

[0198] Hergestellt aus 4-Brom-2-flourphenylacetonitril und (2'-oxo-2',3'-Dihydrospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronsäure gemäß dem Verfahren vom Beispiel 18, um die Titelverbindung weißen Feststoff zu erhalten: Schmelzpunkt: 180-183°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,4 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,6-7,7 (m, 4H), 6,9 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,1 (s, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,7-1,6 (m, 8H). MS (APCI (-)) m/z 333 [M-H]⁻. Berechnet für C₂₁H₁₉FN₂O. 0,5 H₂O: C, 7,49; H, 5,87; N, 8,20. Gemessen C, 73,55; H, 5,50; N, 7,36.

Beispiel 90

5-(3-Flour-4-methoxyphenyl)spiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

[0199] Hergestellt aus 4-Brom-2-flouranisol und (2'-oxo-2',3'-Dihydrospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronsäure gemäß dem Verfahren von Beispiel 18, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu erhalten: Schmelzpunkt 178-180°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,4 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 7,5-7,4 (m, 3H), 7,2 (t, 1H, J = 8,9 Hz), 6,9 (d, 1H, J = 8 Hz), 3,9 (s, 3H), 1,9 (m, 2H), 1,7-1,6 (m, 8H); MS (APCI (-)) m/z 324 [M-H]⁻. Berechnet für C₂₀H₂₀FNO₂: C, 73,83; H, 6,20; N, 4,30. Gemessen C, 73,55; H, 6,23; N, 4,40.

Beispiel 91

5-(3-Chlorphenyl)spiro[cyclobutan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

[0200] 5-Bromspiro[cyclobutan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on. Zu einer gerührten Lösung von Spiro[cyclobutan-1,3'-[3H]indol]-2'(1H)-on (J. Med. Chem. 1987, 824-9) (1,0 g, 6 mmol) in Eisessig (10 ml) wurde tropfenweise bei Raumtemperatur eine Lösung von Brom (0,30 ml, δ mmol) in Eisessig (6 ml) hinzugefügt. Nach Rühren für 10 Minuten wurde wasserfreies Natriumacetat (0,47 g, δ mmol) hinzugefügt und die Lösung im Vakuum einkonzentriert. Der Rest wurde in Ethylether (50 ml) gelöst und nacheinander mit Wasser (50 ml) wässriger gesättigter Natriumbicarbonatlösung (50 ml), Wasser (50 ml) und Salzlösung (30 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum einkonzentriert. Die Kristallisierung aus Ethylether ergab das Produkt als weißen flockigen Feststoff (1,1 g, 73%), Schmelzpunkt 235-237°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆ 300 MHz) δ 2,15-2,41 (m, 6H), 6,74 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 2, 8,2 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 2 Hz), 10,36 (bs, 1H); MS (EI) m/z 251 [M]⁺. Berechnet für C₁₁H₁₀BrNO: C, 52,41; H, 4,00; N, 5,56. Gemessen C, 51,98; H, 4,24; N, 5,42.

[0201] Zu einer Lösung von 5-Bromspiro[cyclobutan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on (0,6 g, 2 mmol) in Ethylenglykoldimethylether (50 ml) unter Stickstoffatmosphäre wurde Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (140 mg, 0,1 mmol) hinzugefügt. Zu der Lösung wurden nacheinander 3-Chlorphenylboronsäure (0,48 g, 3 mmol) und Kaliumcarbonat (0,76 g, 5 mmol) in Wasser (5 ml) hinzugefügt. Die Mischung wurde auf 80°C für 3 Stunden erhitzt und konnte dann abkühlen. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser (100 ml) gegossen und mit Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden kombiniert, mit Salzlösung gewaschen (50 ml) und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde filtriert, in Vakuum einkonzentriert und der Rest wurde mittels HPLC (Zorbax PRO, C18, 10u, 15A, 50 × 250 mm; 35% Wasser/65% AcCN; 254 NM; AMB. temp.) aufgereinigt, um die Titelverbindung als weißes Pulver zu ergeben (200 mg, 35%): Schmelzpunkt 199,5-201°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆ 300 MHz) δ 2,21-2,28 (m, 2H), 2,40-2,45 (m, 4H), 6,87 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,37 (d, 1H), 7,44-7,52 (m, 2H), 7,65 (bd, 1H, J = 7,8 Hz), 7,76 (bs, 1H), 7,92 (bs, 1H), 10,35 (s, 1H). MS (EI) m/z 283 [M]⁺. Berechnet für C₁₇H₁₄ClNO: C, 71,96; H, 4,97; N, 4,94. Gemessen C, 70,75; H, 5,07; N, 4,68.

Beispiel 92

5-(3-Chlorphenyl)spiro[cyclopropan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

[0202] Zu 5-(3-Chlor-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-on (1,2 g, 5 mmol) in Tetrahydrofuran (25 ml, wasserfrei) wurden bei -20°C langsam in Butyllithium (2,5 M Lösung in Hexan, 3,93 ml, 9,8 mmol) hinzugefügt, gefolgt von N,N,N',N'-tetramethylethylendiamin (1,48 ml, 9,8 mmol). Nach 15 Minuten wurden 1,2-dibromethan (1,27 ml, 15 mmol) langsam hinzugefügt und die Mischung konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 5 Tagen wurden gesättigte Ammoniumchloridlösung (50 ml) und Ethylacetat (50 ml) hinzugefügt. Die Schichten wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2×25 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden kombiniert, mit 1 N HCL (25 ml) gewaschen und mit Salzlösung (25 ml) und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde filtriert und im Vakuum einkonzentriert. Der Rest wurde mittels Blitzsäulenchromatographie (40% Ethylacetat/Hexan) auf einem Pad eines Silicagels aufgereinigt, um das Produkt (40 mg) als weiße Kristalle zu ergeben: Schmelzpunkt $212-214^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,59-1,63 (m, 2H), 1,80-1,84 (m, 2H), 7,00-7,03 (m, 2H), 7,28-7,42 (m, 4H), 7,51 (t, 1H), 7,85 (bs, 1H), MS (EI) m/z 269 $[\text{M}^+]$. Berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNO}$: C, 71,25; H, 4,48; N, 5,19. Gemessen C, 70,78; H, 4,48; N, 5,10.

Beispiel 93

2-Nitro-5-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyclobutan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-1H-pyrrol-1-carboxylsäure, tert-butyl ester

[0203] 1-t-Butoxycarbonylpyrrol-2-boronsäure. Zu 1-tert-Butyl pyrrolcarboxylat (Aldrich, 25 g, 0,15 mmol 1,0 eq) in THF wurden bei -78°C (wasserfrei, 250 ml) LDA (2M, Lösung in Heptan/THF/Ethylbenzol, 82 ml, 1,1 eq) hinzugefügt. Nach Rühren für 30 Minuten bei -78°C wurde Trimethylborat (85 ml, 0,750 mol, 5,0 eq) hinzugefügt. Nach Rühren bei -78°C für eine Stunde, wurde das trockene Eisbad entfernt und die Reaktion konnte sich auf Raumtemperatur über Nacht erwärmen. HCL (0,25 N, 200 ml) wurden zu der Reaktion hinzugefügt und das THF im Vakuum entfernt. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylether (3×300 ml) extrahiert. Die kombinierten Etherschichten wurden mit Wasser (2×200 ml) gewaschen und anschließend mit Salzlösung (200 ml) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Diese Lösung wurde filtriert und im Vakuum einkonzentriert. Wenn das Produkt auf einer Scheibe zu kristallisieren begann, wurde das Gefäß entfernt und konnte stehen bleiben. Die Kristalle wurden abfiltriert und mit eiskaltem Ethylether gewaschen, um das Produkt (14 g, 44%) als weißen Feststoff zu ergeben. Einige Kristallisationen des Filtrats aus kaltem Ether ergab mehr Produkt (4,5 g, 14%).

5-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyclobutan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-1H-pyrrol-1-carboxylsäure, tert-butyles ter.

[0204] Zu einer Lösung von 5-Bromspiro[cyclobutan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on (0,6 g, 2,4 mmol) in Ethylenglykoldimethylether (50 ml) wurde unter Stickstoffatmosphäre Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (140 mg, 0,1 mmol) hinzugefügt. Zu der Lösung wurden nacheinander 1-t-Butoxycarbonylpyrrol-2-boronsäure (0,65 g, 3,1 mmol) und Kaliumcarbonat (0,75 g, 5,4 mmol) in Wasser (5 ml) hinzugefügt. Die Mischung wurde dann auf 80°C für 3 Stunden erwärmt und konnte sich anschließend abkühlen. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser gegossen (100 ml) und mit Ethylacetat (3×100 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden kombiniert, mit Salzlösung (50 ml) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde abfiltriert, im Vakuum einkonzentriert und der Rest wurde mittels Blitz-Säulenchromatographie aufgereinigt, um das Produkt (0,7 g, 86%) als ein hellbraunes Pulver zu ergeben, Schmelzpunkt $163-165^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1,3 (s, 9H), 2,16-2,49 (m, 6H), 6,19 (dd, 1H, J = 1,8, 3,2 Hz), 6,24 (t, 1H, J = 3,3 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,09 (dd, 1H, J = 1,8, 8,0 Hz), 7,30 (dd, 1H, J = 1,8, 3,3 Hz), 10,24 (s, 1H). MS(APCI) m/z 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 70,99; H, 6,55; N, 8,28. Gemessen C, 69,51; H, 6,38; N, 7,69.

[0205] Zu einer Lösung von 5-(1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclobutan-1,3-[3H]indol]-S-yl)-1H-pyrrol-1-carboxylsäure, tert-butyl ester (0,97 g, 2,9 mmol) in Acetonitril (50 ml) und Dichlormethan (5 ml) wurden bei -20°C Silbernitrat (0,51 g, 3,0 mmol) hinzugefügt. Nach 20 Minuten wurden Acetylchlorid (0,20 ml, 2,9 mmol) in Acetonitril (3 ml) hinzugefügt und die Lösung konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 24 Stunden wurde die Reaktionsmischung Dichlormethan (100 ml) verdünnt und durch Celite filtriert. Das Filtrat wurde in Wasser gegossen (100 ml) und die Schichten wurden getrennt. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung (50 ml) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde filtriert, in Vakuum einkonzentriert und der Rest wurde mittels Blitz-Säulenchromatographie auf Silicagel (40% Ethylacetat/Hexan) aufgereinigt, um die Titelverbindung als gelbes Pulver zu ergeben (415 mg, 37%): Schmelzpunkt 265°C (Zersetzung). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1,45 (s, 9H), 2,17-2,48 (m, 6H), 6,60 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,35 (dd, 1H, J = 2,0, 8,1 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 10,50 (s, 1H), MS(ESI) m/z 382

[M-H]⁺: Berechnet für C₂₀H₂₁N₃O₅: C, 62,65; H, 5,52; N, 10,96. Gemessen C, 62,58; H, 5,60; N, 10,91.

Beispiel 94

2-Nitro-5-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyclopentan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-1H-pyrrol-1-carboxylsäure, tert-butyl ester

[0206] Zu einer Lösung von 5-(1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclopentan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-1H-pyrrol-1-carboxylsäure, tert-butyl ester (1,5 g, 4,0 mmol) in Acetonitril (40 ml) und Dichlormethan (5 ml) wurde bei -20°C Silbernitrat (0,76 g, 4,5 mmol) hinzugefügt. Nach 20 Minuten wurden Acetylchlorid (0,30 ml, 4,0 mmol) in Acetonitril (3 ml) hinzugefügt und die Lösung konnte sich langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 24 Stunden wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (100 ml) verdünnt und durch Celite filtriert. Das Filtrat wurde im Wasser (100 ml) gegossen und die Schichten wurden getrennt. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung (50 ml) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde filtriert, im Vakuum einkonzentriert und der Rest wurde mittels Blitz-Säulenchromatographie auf Silicagel (40% Ethylacetat/Hexan) aufgereinigt, um die Titelverbindung als gelbes Pulver zu ergeben (650 mg, 41%): Schmelzpunkt 150-153°C, ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1,42 (s, 9H), 1,77-2,00 (m, 8H), 6,55 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 1,7, 8,0 Hz), 7,37 ('d', 1H, J = 1,7 Hz), 7,43 (t, 1H, J = 4,2 Hz), 10,53 (s, 1H), MS ((+)APCI) m/z 396 [M-H]⁺: Berechnet für C₂₁H₂₃N₃O₅: C, 63,47; H, 5,83; N, 10,57. Gemessen C, 62,95; H, 5,52; N, 10,32.

Beispiel 95

5-(5-Nitro-1H-pyrrol-2-yl)spiro[cyclobutan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

[0207] 2-Nitro-5-(1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclopentan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-1H-pyrrol-1-carboxylsäure, tert-butyl ester (350 mg, 0,91 mmol) wurden in einem 25 ml Rundbodengefäß, das mit einem Stopfen mit einem Stickstoffeinlass und mit einer Nadel zum Freisetzen von Gasen ausgestattet war, eingebracht. Ein starker Stickstofffluss wurde aufrechterhalten, da das Gefäß in ein Ölbad gegeben wurde und auf 55°C erwärmt wurde. Nach 20 Minuten bei dieser Temperatur wurde das Gefäß aus dem Ölbad entfernt und konnte sich abkühlen. Der Rest wurde in Aceton gelöst und mit Blitz Säulenchromatographie (40% Ethylacetat/Hexan) auf einem Pad eines Silicagels aufgereinigt. Die weitere Aufreinigung mittels HPLC ergab die Titelverbindung (100 mg, 39%) als stark gelbes Pulver, Schmelzpunkt 250° (Zersetzung); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2,18-2,48 (m, 6H), 6,77 (dd, 1H, J = 2,4, 4,4 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,25 (dd, 1H, J = 2,4, 4,3 Hz), 7,73 (dd, 1H, J = 2,0, 8,1 Hz), 8,23 ('d', 1H, J = 1,8 Hz), 10,41 (bs, 1H), 13,13 (s, 1H), MS (ESI) m/z 282 [M-H]⁺. Berechnet für C₁₅H₁₃N₃O₃: C, 63,60; H, 4,63; N, 14,83. Gemessen C, 62,59; H, 4,58; N, 14,28.

BEISPIEL 96

5-(5-Nitro-1H-pyrrol-2-yl)spiro[cyclopentan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

[0208] 2-Nitro-5-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyclopentan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-1H-pyrrol-1-carboxylsäure, tert-butyl ester (580 mg, 1,5 mmol) wurden in ein 25 ml Rundbodengefäß, das mit einem Gummistopfen mit einem Stickstoffeinlaß und einer Nadel, um Luft herauszulassen, ausgestattet war, eingebracht. Ein kräftiges Durchströmen mit Stickstoff wurde aufrechterhalten, als das Gefäß in ein Ölbad gegeben wurde und auf 150°C erwärmt wurde. Nach 20 Minuten bei dieser Temperatur wurde das Gefäß aus dem Ölbad entfernt und konnte sich abkühlen. Der Rest wurde in Aceton gelöst und wurde mittels Blitz-Säulenchromatographie (40 % Ethylacetat/Hexan) auf einem Silicalgel-Pad aufgereinigt. Die weitere Aufreinigung mittels HPLC ergab die Titelverbindung (300 mg, 67%) als ein gelbes Pulver. Schmelzpunkt 275°C (Zersetzung), ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.78-2.07 (m, 8 H), 6,77 (dd, 1H, J = 2.4, 4.2 Hz), 6.86 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.24 (dd, 1H, J = 2.4, 4.2 Hz), 7.71 (dd, 1H, J = 1.8, 8.2 Hz), 7.87 ('d', 1H, J = 1.8 Hz), 10.47 (bs, 1H), 13.12 (s, 1H), MS (ESI) m/z 296 [M-H]⁺. Berechnet für C₁₆H₁₅N₃O₃: C, 64.64; H, 5.09; N, 14.313. Gemessen: C, 63.82; H, 5.20; N, 13.73.

BEISPIEL 97

5-(1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclopentan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-1H-pyrrol-1-carboxylsäure tert-butyl ester

[0209] Eine Lösung von 5'-Bromospiro[cyclopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1H)-on (2,0 g, 7,5 mmol) und tetrakis(Triphenylphosphin)palladium(0) (430 mg, 0,3mmol) in Ethylenglycoldimethylether (50 ml) wurde unter Stickstoffstrom für 15 Minuten gerührt. Zu der Lösung wurde anschließend nacheinander 1-t-Butoxycarbonylpyrrol-2-boronsäure (2,1 g, 9,7 mmol) und Kaliumcarbonat (2,4 g, 17 mMol) in Wasser (10 ml) hinzugefügt. Die Mischung wurde auf 80°C für 3 Stunden erwärmt und konnte sich anschließend abkühlen. Die Reaktionsmi-

sung wurde in Wasser (50 ml) gegossen und mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden kombiniert mit Salzlösung (30 ml) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde filtriert und im Vakuum konzentriert. Die Kristallisation aus 20% Ethylacetat/Hexan ergab das Produkt (2,2 g, 83 %) als weißes Pulver: Schmelzpunkt 179-180,5°C; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1,30 (s, 9H), 1,75-1,98 (m, 8 H), 6,16 (dd, 1H, J = 1,8, 3,3 Hz), 6,22 ('t', 1H, J = 3,3, 3,3 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,08 (dd, 1H, J = 1,8, 7,9 Hz), 7,14 ('d', 1H, J = 1,5 Hz), 7,28 (dd, J = 1,9, 3,3 Hz), 10,30 (s, 1H); MS (EI) m/z 352 [M⁺]; Berechnet für C₂₁H₂₄N₂O₃: C, 71,57; H, 6,86; N, 7,95. Gemessen: C, 71,08; H, 6,83; N, 7,74.

[0210] Zu einer Lösung von 5-(1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclopentan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-1H-pyrrol-1-carboxylsäure tertbutylester (WAY-163755) (2,2 g, 6,0 mmol) in THF (wasserfrei 25 ml) wurden bei -78°C Chlorsulfonylisocyanat (0,63 ml, 7,0 mmol) hinzugefügt. Nach 90 Minuten wurden Dimethylformamid (11 ml, 140 mmol) hinzugegeben und die Reaktion konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser (50 ml) und mit Ethylacetat (2 × 50 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden kombiniert, mit Salzlösung gewaschen (50 ml), über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum einkonzentriert. Die Aufreinigung über die Blitzs-Sulenchromatographie auf Silicagel (30 % Ethylacetat/Hexan) ergab die Titelverbindung (1,7 g, 75 %) als weiße Kristalle: Schmelzpunkt 167-9°C; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1,34 (s, 9H), 1,75-1,98 (m, 8 H), 6,39 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,17 (dd, 1H, J = 1,8, 7,9 Hz), 7,28 ('t', 2 H), 10,41 (s, 1H); MS (ESI) m/z 376 [M-H]. Berechnet für C₂₂H₂₃N₃O₃: C, 70,01; H, 6,14; N, 11,13. Gemessen: C, 69,67; H, 6,38; N, 11,04.

BEISPIEL 98

5-(1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-4-propyl-2-thiophencarbonitril

[0211] Die Titelverbindung wurde in ähnlicher Weise wie in Beispiel 69 aus 5-Brom-4-n-propyl thiophen-2-carbonitril (1,17 g, 5 mmol), (1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-5-boronsäure (1,24, 5 mmol), Tetrakis(Triphenylphosphin) Palladium, Kaliumcarbonat (2,75 g, 21 mmol), Wasser (10 ml), und Dimethoxyethan (50 ml) hergestellt und unter Rückfluss über Nacht erwärmt, um die Titelverbindung (0,7 g, 40%): Schmelzpunkt 168-171°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1H), 7,93 (s, 1H) 7,52-7,51 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,33-7,29 (dd, 1H, J = 1,6 Hz), 7,00-6,96 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 2,62-2,57 (t, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,70-1,56 (m, 11H), 0,88-0,84 (t, H); MS m/z (APCI (+)) 351 [M+H]⁺. IR (KBr) 1620, 1700, 2200 cm⁻¹; Berechnet für C₂₁H₂₂N₂OS ½ H₂O: C, 70,2; H, 6,39; N, 7,79, Gemessen C, 70,67; H, 6,34; N, 7,62.

BEISPIEL 99

5-(1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-4-n-butyl-2-thiophencarbonitril

[0212] Die Titelverbindung wurde in ähnlicher Weise hergestellt wie in Beispiel 69 aus 5-Brom-4-n-butyl-thiophencarbonitril (1,24 g, 5,1 mmol), (1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclohexan-1, 3-[3H]indol]-5-boronsäure (1,24 g, 5,05 mmol), tetrakis (Triphenylphosphin) Palladium (0,25 g), Kaliumcarbonat (2,75 g, 21 mmol), Wasser (10 ml), und Dimethoxyethan (50 ml) unter Rückfluß für 5 Stunden erwärmt, um die Titelverbindung zu erzielen (1 g, 54%): Schmelzpunkt 130-132°C. ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,52-7,51 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,32-7,29 (dd, 1H, J = 1,5 Hz), 6,98-6,96 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 2,64-2,59 (t, 2H), 1,99-1,86 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 11H), 1,32-1,22 (m, 2H), 0,86-0,82 (t, 3H); MS (APCI (+)) m/z 365 [M+H]⁺; IR (KBr) 1620, 1700; 2200 cm⁻¹; Berechnet für C₂₂H₂₄N₂OS ¼ H₂O: C, 71,61; H, 6,69; N, 7,59. Gemessen: C, 71,13; H, 6,61; N, 6,91.

BEISPIEL 100

5-(3-Chlorophenyl)-4-methylspiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

[0213] Zu einer Lösung von 4-Methyl-2-oxindol (3,0 g, 20,2 mmol) (Tett, 1966, 22, 10, 3337-43) im wasserfreien THF (10 ml) unter N₂, gehalten auf -25°C, wurden N,N,N',N'-tetramethylethyldiamin (8,0 ml, 51,0 mmol) hinzugefügt, gefolgt von einer tropfenweise Zugabe von n-Butyllithium (10,0 M in Hexan, 5,1 ml, 51,0 mmol). Nach 30 Minuten wurde eine Lösung von 1,5-Diisopentan (9,2 ml, 61,0 mmol) in 3 (ml) THF hinzugefügt und die Reaktionsmischung konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen und wurde für 14 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser gegossen, mit EtOAc (x2) extrahiert, die kombinierten organischen Phasen wurde mit verdünnter HCl (pH 1), Wasser (x 2) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert. Der Rest wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Ethylacetat:Hexan 1:4) aufgereinigt, um das Produkt als hellbraunen Feststoff zu ergeben (3,2 g, 15 mmol), 74 %): ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,2-1,45 (m, 1H), 1,55-1,75 (m, 4H), 1,85-1,95 (d, J = 13 Hz, 1H), 2,05-2,35 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,1, 8,0 Hz,

1H), 7,32 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 8,6 (br s, 1H).

[0214] 5-Brom-4-methylspiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on. Eine Lösung des obigen Oxindols (0,44 g, 2,0 mmol) in CHCl_3 (10 ml) wurde mit Natriumacetat (0,28 g, 3,4 mmol) auf 0°C gekühlt und mit Brom (0,11 ml, 2,0 mmol) in CHCl_3 (4 ml) behandelt. Nach 30 Minuten konnte sich die Mischung auf Raumtemperatur erwärmen und wurde für eine weitere Stunde gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und mit EtOAc (x2) extrahiert, die kombinierten organischen Phasen wurden mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und evaporiert, um einen grauweißen Feststoff zu ergeben, dieser wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2), Ethylacetat:Hexan 2:4) aufgereinigt, um das Produkt zu ergeben (0,2 g, 0,7 mmol, 35 %): ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,2-1,45 (m, 1H), 1,55-1,75 (m, 4H), 1,85-1,95 (d, J = 13 Hz, 1H), 2,05-2,35 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 6,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,4 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,47 (br s, 1H).

5-(3-Chlorophenyl)-4-methylspiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

[0215] Zu einer Lösung des obigen 5-Brom-4-methyl-oxindols (0,1 g, 0,34 mmol) und tetrakis(Triphenylphosphin) Palladium (0,05 g, 0,04 mmol) in Dimethoxyethan (10 ml) wurden unter Stickstoff für 20 Minuten gerührt. Zu dieser Mischung wurden dann 3-Chlorphenylboronsäure (0,065 g, 0,41 mmol) und Natriumkarbonat (0,1 g, 1,0 mmol) in Wasser (3 ml) gegeben. Die Lösung wurde für 8 Stunden unter Rückfluss gehalten und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt, in Wasser gegossen und mit EtOAc (x3) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), und evaporiert. Der Rest wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Ethylacetat:Hexan 1:3) aufgereinigt, um die Titelverbindung als gelben Feststoff zu erhalten (0,077 g, 0,2 mmol, 70 %): Schmelzpunkt 164–165°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,25-1,4 (m, 1H), 1,6-1,7 (m, 3H), 1,78 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,9 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,1-2,35 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 6,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,1 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,15-18 (m, 1H), 7,26-7,35 (m, 3H), 7,88 (br s, 1H); ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 16,71 (q), 20,7, 25,5, 29,9 (t), 48,5 (s), 107,1, 127,0, 128,0, 129,4, 129,5, 130 (d), 132,2, 133,0, 134,0, 136,6, 140,1, 144, 182,6 (s); MS (EI) m/z 326, (M+H)+w/1 Cl.

BEISPIEL 101

(5-(1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-1H-3-nitropyrrol-2-carbonitril

[0216] Zu einer Lösung von tert-Butyl-2-cyano-5-(4,4-dimethyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzooazin-6-yl)-1H-pyrrol-1-carboxylat (0,11 g, 2,6 mmol) in TFA (5 ml) wurden bei 0°C Silbernitrat (1,1 eq. 49 mg, 2,86 mmol) hinzugefügt. Nach 5 Minuten wurde die Reaktion auf Eis gegossen. DCM (5 ml) wurde hinzugegeben und die Schichten wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3 x 5 ml) extrahiert, und die kombinierten organischen Phasen wurde mit Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und in Vakuum einkonzentriert. Der Rest wurde mittels Blitz-Säulenchromatographie aufgereinigt auf einem Silicagel eluiert mit 40 % Ethylacetat/Hexan, um 5-(1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-1H-3-nitropyrrol-2-carbonitril (20 mg, 21 %) als weißes Feststoff zu erhalten; ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1,4-1,9 (10H, m), 6,94 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,47 (dd, 1H, J = 8,1, 1,75 Hz), 7,73 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 1,75 Hz), 10,6 (s, 1H), 13,4 (s, 1H). M/z (ES) 335 (M-H). Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ C, 64,3, H, 4,79, N, 16,7. Gemessen C, 62,2, H, 5,20, N, 15,1.

BEISPIEL 102

5-(2-Nitro-1H-pyrrol-3-yl)spiro[cyclohexano-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

[0217] Gemäß dem von J. Med. Chem. 1983, 26, Seite 800 beschriebenen Verfahren ergab Bernsteinsäureanhydrid (2,0 g, 20 mmol) und Spiro[cyclohexano-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on (4,03 g, 20 mmol) 4-oxo-4-(1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)butansäure (100 %). ^1H NMR (d_6 -DMSO, 300 MHz) δ 1,5-2,0 (m, 10H), 2,56 (t, 1H, J = 6Hz), 3,20 (t, 1H, J = 6Hz), 6,95 (d, 1H, J = 8,1Hz), 7,91 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,0 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 12,1 (s, 1H). MS (EI) M/z 300 (M-H).

[0218] Gemäß dem in J. Org. Chem. 1984, Seite 3840 beschriebenen Verfahren ergab 4-oxo-4-(1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclohexan-1,3 [3H]indol]-5-yl)butansäure (5,64 g, 18 mmol) und Thalliumnitrat Dimethyl-2-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl) Succinnat (7,95 g, 18 mmol) als weißes Pulver (71%); ^1H NMR (d_6 -DMSO, 300 MHz) δ 1,44 – 1,84 (m, 1H), 2,68 (dd, 1H, J = 4,97, 16,9 Hz), 3,06 (dd, 1H, J = 16,9, 10,5 Hz), 3,5 (s, 6H), 4,03 (dd, 1H, J = 4,9, 10,5 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,39 (s, 1H), 10,31 (s, 1H). MS (EI) m/z 346 (M+H).

[0219] Zu einer Lösung von Dimethyl-2-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)succinat (2,0 g, 6,0 mmol) in THF (30 ml) wurden LiBH₄ (2,5 eq, 0,33 g, 15 mmol) hinzugefügt. Die Lösung wurde unter Rückfluss für 1,5 Stunden gehalten, gekühlt und durch vorsichtige Zugabe von 1N HCL gequenchet. Die wässrige Schicht wurde mit der DCM (3 × 10 ml) extrahiert und die kombinierte organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und mittels Säulenchromatographie auf Silicagel, eluiert mit 5 % MeOH/Ethylacetat, aufgereinigt, um 2-(1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)butan-1,4-diol als weißen Feststoff zu ergeben (78 g, 47 %); ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 1,53-1,60 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,93 (m, 7H), 2,69 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,46 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 4,35 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 4,55 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 6,70 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,03 (s, 1H), 10,2 (s, 1H). M/z (ES) 276 (M+H)⁺. Berechnet für C₁₆H₂₁NO₃: C, 96,79, H, 769, N, 5,09. Gemesse: C, 70,02, H, 764, N, 502.

[0220] Oxalylchlorid (e eq, 1,0 ml, 11 mmol) in DCM (40 ml) wurden bei -78°C mit DMSO (8 eq, 1,62 ml., 22 mmol) behandelt. Nach zwei Minuten wurde eine Lösung von 2-(1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)butan-1,4-diol (1 eq, 0,78 g, 2,9 mmol) in DMSO:DCM (1:3, 5ml) hinzugegeben, gefolgt von einer Zugabe von Triethylamin (18 eq, 7,2 ml, 52 mmol) 15 Minuten später. Die Lösung wurde aus dem Kühlbad entfernt und konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen. Die Lösung wurde durch Celite filtriert, in Vakuum einkonzentriert und in MeOH (10 ml) aufgenommen. Ein großer Überschuss an Ammoniumacetat wurde hinzugegeben und die Lösung auf 60°C für eine Stunde erhitzt, anschließend im Kühlschrank für 16 Stunden gelagert. Die Lösung teilte sich in DCM und Wasser. Die Schichten wurden voneinander getrennt und die wässrige Schicht wurde mit DCM (3 × 10 ml) extrahiert und die kombinierten organischen Schichten wurden mit der Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und mittels Blitz-Säulenchromatographie auf Silicagel, eluiert mit 60 % Ethylacetat/Hexan, aufgereinigt, um 5-(1H-Pyrrol-3-yl)spiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on (0,12 g, 19 %) als weißen Feststoff zu ergeben. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 1,79-1,83 (m, 2H), 1,95 (m, 6H), 6,37 (s, 1H), 6,73 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, J = 8 Hz), 10,17 (s, 1H), 10,83 (s, 1H). M/z (ES) 253 (M+H)⁺.

[0221] Zu einer Lösung von erhaltenem 5-(1H-Pyrrol-3-yl)spiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on (45 mg, 0,17 mmol) in DCM:MeCN (1:1, 5ml) wurden bei -40°C nacheinander Silbernitrat (1,1 eq, 32 mg, 0,19 mmol) und eine Lösung von Acetylchlorid (1,1 eq, 0,1 ml, 0,19 mmol) in MeCN (0,5 ml) hinzugefügt. Nach einer Stunde wurde das Kühlbad entfernt und die Reaktion konnte für 16 Stunden rühren. DCM (20 ml) wurde hinzugefügt und die Suspension wurde durch Celite abfiltriert, nacheinander mit gesättigter wässriger NaHCO₃ und Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und in Vakuum einkonzentriert. Der Rest wurde mit Blitzsäulenchromatographie auf Silicagel, eluiert mit 40 % Ethylacetat/Hexan, aufgereinigt, um 5-(2-Nitro-1H-pyrrol-3-yl)spiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on (20 mg, 40 %) als gelbes Pulver zu erhalten. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 1,63-1,95 (m, 10H), 6,44 (t, 1H, J = 2,69 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,22 (t, 1H, J = 2,9 Hz), 7,44 (dd, 1H, J = 8,1; 1,7 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 9,39 (s, 1H), 11,85 (s, 1H), M/z 310 (M-H)⁻.

BEISPIEL 103

5-(4-Chlorphenyl)spiro[cyclohexan-1,3-[1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

[0222] Die Titelverbindung wurde aus CAT-817819 (1,9 g, 7,8 mmol) und 4-Bromchlorbenzol (1,0 g, 5,2 mmol) gemäß dem im Beispiel 18 beschriebenen Verfahren hergestellt, um das Produkt (0,68 g, 42 %) als grauweißen Feststoff zu erhalten: Schmelzpunkt 226-229°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,41 (br s, 1H), 7,68-7,63 (m, 3H), 7,49-7,46 (m, 3H); 6,93 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 1,99-1,82 (m, 2H), 1,76-1,51 (m, 8H); MS (EI) m/z 311/313 [M]⁺; O₁₉H₁₈ClON berechnet C, 73,19; H, 5,82; N, 4,49; Gemessen C, 73,13; H, 5,68; N, 4,40.

BEISPIEL 104

5-(2-Chlorphenyl)spiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

[0223] Die Titelverbindung wurde hergestellt aus CAT-817819 (1,9 g, 7,8 mmol) und 2-Bromchlorbenzol (1,0 g, 5,2 mmol) gemäß dem Verfahren von Beispiel 18, um die Titelverbindung (0,68 g, 42 %) als grauweißen Feststoff zu erhalten: Schmelzpunkt 174-175°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,43 (br s, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,43-7,33 (m, 3H), 7,25 (dd, 1H, J = 8,0 und 1,7 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 1,92-1,79 (m, 2H) und 1,77-1,43 (M, 8H); MS (EL m/z 311/313 [M]⁺; Berechnet für C₁₉H₁₈ClON: C, 73,19; H, 5,82; N, 4,49; Gemessen C, 73,10; H, 5,86; N, 4,30.

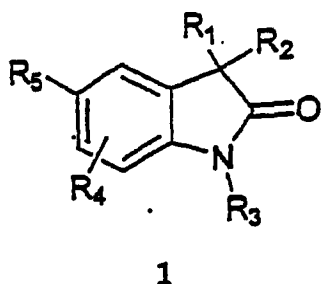
5-(1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclopentan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-2-furancarboxitril

[0224] Die Titelverbindung wurde hergestellt aus CAT-830083 (0,9 g, 3,9 mmol) und 5-Cyano-Furancarboxitril (0,5 g, 2,6 mmol) gemäß dem Verfahren von Beispiel 18, um die Titelverbindung (0,35, 49 %) als grauweißen Feststoff zu erhalten: Schmelzpunkt 193-194°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (br s, 1H), 7,69-7,63 (m, 3H), 7,15 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 2,00-1,83 (m, 8H); MS (ESI (-)) m/z 277 [M-H]⁻. Berechnet für C₁₇H₁₄N₂O₂: C, 73,73; H, 5,07; N, 10,07; Gemessen: C, 73,41; H, 4,98; N, 9,69.

Patentansprüche

1. Verbindung der Klasse (i), (ii), (iii) oder (iv) ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

(1) einer Verbindung der Formel 1:



wobei:

R₁ und R₂ miteinander verbunden sind, um einen Ring auszubilden, umfassend -CH₂(CH₂)_nCH₂-; -CH₂CH₂C(CH₃)₂CH₂CH₂-; -O(CH₂)_mCH₂-; -O(CH₂)_pO-; -CH₂CH₂OCH₂CH₂-; CH₂CH₂N(H)CH₂CH₂-; und -CH₂CH₂N(alkyl)CH₂CH₂-;

n ist eine ganze Zahl von 0 bis 5;

m ist eine ganze Zahl von 1 bis 4;

p ist eine ganze Zahl von 1 bis 4;

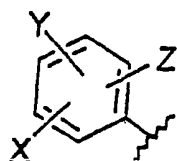
R₃ ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, OH, NH₂, C₁ bis C₆ Alkyl, substituiertes C₁ bis C₆ Alkyl, C₃ bis C₆ Alkenyl, Alkynyl, substituiertes Alkynyl und COR^A;

R^A ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, C₁ bis C₃ Alkyl, substituiertes C₁ bis C₃ Alkyl, C₁ bis C₃ Alkoxy, substituiertes C₁ bis C₃ Alkoxy, C₁ bis C₃ Aminoalkyl und substituiertes C₁ bis C₃ Aminoalkyl;

R₄ ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend H, Halogen, CN, NH₂, C₁ bis C₆ Alkyl, substituiertes C₁ bis C₅ Alkyl, C₁ bis C₆ Alkoxy, substituiertes C₁ bis C₆ Alkoxy, C₁ bis C₅ Aminoalkyl und substituiertes C₁ bis C₆ Aminoalkyl;

R₅ ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus a), b), c) und d):

c) ein substituierter Benzolring enthaltend die Substituenten X, Y und Z, wie unten dargestellt:



wobei

X ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogen, OH, CN, C₁ bis C₃ Alkyl, substituiertes C₁ bis C₃ Alkyl, C₁ bis C₃ Alkoxy, substituiertes C₁ bis C₃ Alkoxy, C₁ bis C₃ Thioalkyl, substituiertes C₁ bis C₃ Thioalkyl, S(O)alkyl, S(O)₂alkyl, C₁ bis C₃ Aminoalkyl, substituiertes C₁ bis C₃ Aminoalkyl, NO₂, C₁ bis C₃ Perfluoroalkyl, 5 oder 6-gliedriger Heterozyklus, der in seinem Grundgerüst 1 bis 3 Heteroatome enthält, COR^B, OCOR^B und NR^CCOR^B;

R^B ist H, C₁ bis C₃ Alkyl, substituiertes C₁ bis C₃ Alkyl, Aryl, substituiertes Aryl, C₁ bis C₃ Alkoxy, substituiertes C₁ bis C₃ Alkoxy, C₁ bis C₃ Aminoalkyl oder substituiertes C₁ bis C₃ Aminoalkyl;

R^C ist H, C₁ bis C₃ Alkyl, oder substituiertes C₁ bis C₃ Alkyl;

Y und Z sind unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, CN, NO₂, C₁ bis C₃ Alkoxy, C₁ bis C₃ Alkyl und C₁ bis C₃ Thioalkyl;

b) ein 5-gliedriger Heterozyklus, der in seinem Grundgerüst 1, 2 oder 3 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus O, S, SO, SO₂ und NR₆ enthält und ein oder zwei unabhängige Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, CN, NO₂, C₁ bis C₃ Alkyl, C₁ bis C₃ Alkoxy, C₁ bis C₃ Aminoalkyl,

COR^D und NR^ECOR^D enthält; unter der Bedingung, dass wenn R⁵ ein 5-gliedriger Heterozyklus ist, der in seinem Grundgerüst ein NR₆-Heteroatom enthält und an der 2-Position des Ringes gebunden ist, kein CN-Substituent an der 5-Position vorliegt;

c) ein 6-gliedriger Heterozyklus, der in seinem Grundgerüst 1 oder 2 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus O, S, SO, SO₂ und NR₆ enthält und ein oder zwei unabhängige Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, CN, NO₂, C₁ bis C₃ Alkyl, C₁ bis C₃ Alkoxy, C₁ bis C₃ Aminoalkyl, COR^D und NR^ECOR^D enthält;

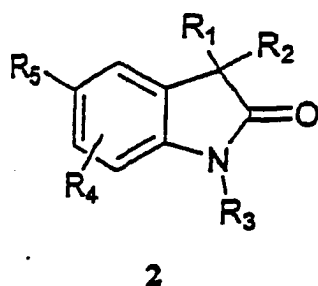
R^D ist H, C₁ bis C₃ Alkyl, substituiertes C₁ bis C₃ Alkyl, Aryl, substituiertes Aryl, C₁ bis C₃ Alkoxy, substituiertes C₁ bis C₃ Alkoxy, C₁ bis C₃ Aminoalkyl und substituiertes C₁ bis C₃ Aminoalkyl;

R^E ist H, C₁ bis C₃ Alkyl oder substituiertes C₁ bis C₃ Alkyl;

R₆ ist H oder C₁ bis C₃ Alkyl; und

d) eine Indol-4-yl, Indol-7-yl oder Benzo-2-Thiopheneinheit, die Einheit ist gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Niederalkyl, CN, NO₂, Niederalkoxy und CF₃;

ii) eine Verbindung der Formel 2:



wobei

R₁ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, Alkyl, substituiertes Alkyl, OH, O(Alkyl), O(substituiertes Alkyl), O(Acetyl), Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Alkylaryl, Alkylheteroaryl, 1-propinyl, und 3-propinyl;

R₂ ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, substituiertes Alkyl, OH, O(Alkyl), O(substituiertes Alkyl), O(Acetyl), Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Alkylaryl, Alkylheteroaryl, 1-Propinyl und 3-Propinyl;

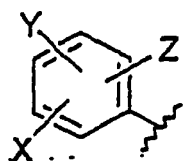
R₃ ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, OH, NH₂, C₃ bis C₆ Alkenyl, Alkynyl, substituiertes Alkynyl und COR^A;

R^A ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, C₁ bis C₃ Alkyl, substituiertes C₁ bis C₃ Alkyl, C₁ bis C₃ Alkoxy, substituiertes C₁ bis C₃ Alkoxy, C₁ bis C₃ Aminoalkyl und substituiertes C₁ bis C₃ Aminoalkyl;

R₄ ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, CN, NH₂, C₁ bis C₆ Alkyl, substituiertes C₁ bis C₆ Alkyl, C₁ bis C₆ Alkoxy, substituiertes C₁ bis C₆ Alkoxy, C₁ bis C₆ Aminoalkyl und substituiertes C₁ bis C₆ Aminoalkyl;

R₅ ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend a), b), c) und d):

a) ein substituierter Benzolring enthaltend die Substituenten X, Y und Z, wie unten dargestellt:



wobei

X ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogen, OH, CN, C₁ bis C₃ Alkyl, substituiertes C₁ bis C₃ Alkyl, C₁ bis C₃ Alkoxy, substituiertes C₁ bis C₃ Alkoxy, C₁ bis C₃ Thioalkyl, substituiertes C₁ bis C₃ Thioalkyl, S(O)Alkyl, S(O)₂Alkyl, C₁ bis C₃ Aminoalkyl, substituiertes C₁ bis C₃ Aminoalkyl, NO₂, C₁ bis C₃ Perfluoralkyl, 5- oder 6-gliedriger Heterozyklus, der in seinem Grundgerüst 1 bis 3 Heteroatome, COR^B, COR^B und NR^C-COR^B enthält;

R^B ist H, C₁ bis C₃ Alkyl, substituiertes C₁ bis C₃ Alkyl, Aryl, substituiertes Aryl, C₁ bis C₃ Alkoxy, substituiertes C₁ bis C₃ Alkoxy, C₁ bis C₃ Aminoalkyl oder substituiertes C₁ bis C₃ Aminoalkyl;

R^C ist H, C₁ bis C₃ Alkyl oder substituiertes C₁ bis C₃ Alkyl;

Y und Z sind unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, CN, NO₂, C₁ bis C₃ Alkoxy, C₁ bis C₃ Alkyl und C₁ bis C₃ Thioalkyl;

b) ein 5-gliedriger Heterozyklus, der in seinem Grundgerüst 1 oder 3 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus O, S, SO, SO₂ und NR₆ enthält und 1 oder 2 unabhängig voneinander ausgewählte Substitu-

enten aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, CN, NO₂, C₁ bis C₃ Alkyl, C₁ bis C₃ Alkoxy, C₁ bis C₃ Aminoalkyl, COR^D und NR^ECOR^D enthält;

unter der Bedingung, dass, wenn R₅ ein 5-gliedriger Heterozyklus ist, der in seinem Grundgerüst ein NR₆ Heteroatom enthält und dieser an der 2-Position des Rings ist, kein CN-Substituent an der 5-Position vorliegt;

c) ein 6-gliedriger Heterozyklus, der in seinem Grundgerüst 1 Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus O, S, SO, SO₂ und NR₆ enthält und ein oder zwei unabhängig voneinander ausgewählte Substituenten aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, CN, NO₂, C₁ bis C₃ Alkyl, C₁ bis C₃ Alkoxy, C₁ bis C₃ Aminoalkyl, COR^D und NR^ECOR^D enthält;

R^D ist H, C₁ bis C₃ Alkyl, substituiertes C₁ bis C₃ Alkyl, Aryl, substituiertes Aryl, C₁ bis C₃ Alkoxy, substituiertes C₁ bis C₃ Alkoxy, C₁ bis C₃ Aminoalkyl und substituiertes C₁ bis C₃ Aminoalkyl;

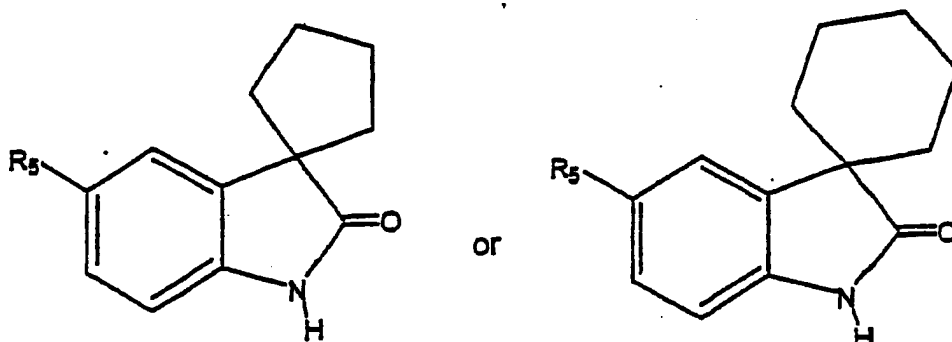
R^E ist H, C₁ bis C₃ Alkyl oder substituiertes C₁ bis C₃ Alkyl;

R₆ ist H oder C₁ bis C₃ Alkyl und

d) eine Indol-4-yl, Indol-7-yl oder Benzo-2-Thiopheneinheit, die Einheit ist gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Niederalkyl, CN, NO₂, Niederalkoxy und CF₃;

iii) eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 5-(3-Nitrophenyl)-1,3-dihydro-indol-2-on, 5-(3-Chloro-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-on, 3-(7'-Nitro-1', 2'-dihydro-2'-oxospiro-cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-5-fluoro-benzonitril, 3-(1',2'-Dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol-5'-yl) benzaldehyd oxim, 3-(1',2'-Dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol-5'-yl)benzaldehyd methyloximether, 2-fluoro-4-(1',2'-Dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol-5'-yl)benzaldehyd oxim und 2-fluor-3-(1',2'-Dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol-5'-yl)benzaldehyd oxim; und

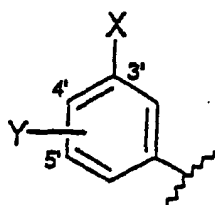
iv) eine Verbindung der Struktur



wobei:

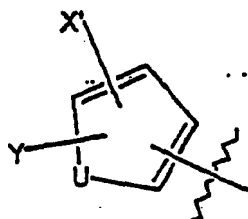
R₅ (a), (b) oder (c) ist:

(a) ein substituiertes Benzolring enthaltend die Substituenten X und Y wie unten gezeigt:



X ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, CN, C₁ bis C₃ Alkoxy, C₁ bis C₃ Alkyl, NO₂, C₁ bis C₃ Perfluoralkyl, 5-gliedriger Heterozyklus, der in seinem Grundgerüst 1 bis 3 Heteroatome enthält und C₁ bis C₃ Thioalkoxy; und Y ist ein Substituent an der 4'-Position oder 5'-Position des substituierten Benzolrings und ist ausgewählt aus der Gruppe aus H, Halogen, CN, NO₂, C₁ bis C₃ Alkoxy, C₁ bis C₄ Alkyl und C₁ bis C₃ Thioalkyl;

(b) ein 5-gliedriger Ring der Struktur



wobei:

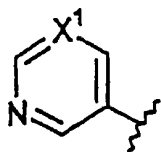
U = O, S oder NR_6 ist;

R_6 ist H, C_1 bis C_3 Alkyl oder C_1 bis C_4 CO_2Alkyl ;

X ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, CN, NO_2 , C_1 bis C_3 Alkyl und C_1 bis C_3 Alkoxy, unter der Bedingung, dass wenn X' CN ist, U ist nicht NR_6 ;

Y' ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, F, CN, NO_2 und C_1 bis C_4 Alkyl, oder

(c) ein 6-gliedriger Ring der Struktur



wobei:

X^1 ist N oder CX^2 ;

X^2 ist Halogen, CN oder NO_2 ;

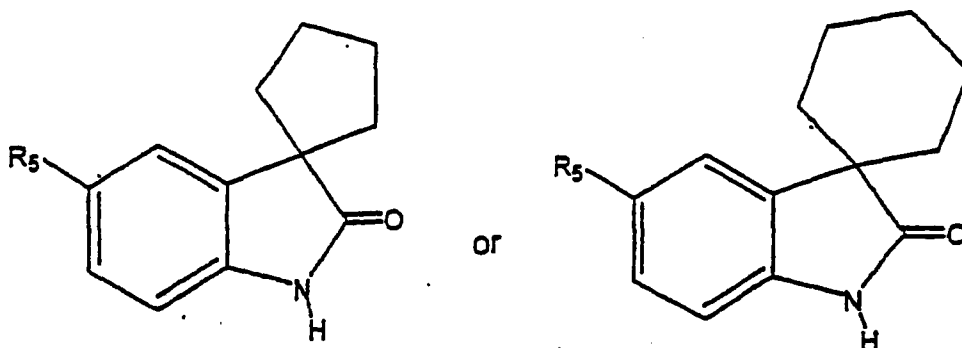
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon,

wobei

das substituierte Alkyl, substituierte Alkenyl, substituierte Alkynyl, substituierte Alkoxy, substituierte Aminoalkyl, substituierte Thioalkyl oder substituierte Alkyloxy unabhängig mit ein oder mehreren Substituenten substituiert ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, CN, OH, NO_2 , Amino, Aryl, Heterozyklus, substituiertes Aryl, substituiertes Heterozyklus, Alkoxy, Aryloxy, substituiertes Alkyloxy, Alkylcarbonyl, Alkylcarboxy, Alkylamino und Arylthio; das substituierte Aryl ist substituiert mit 1 bis 4 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, CN, OH, NO_2 , Amino, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Aryloxy, substituiertes Alkyloxy, Alkylcarbonyl, Alkylcarboxy, Alkylamino oder Arylthio;

der substituierte Heterozyklus oder Heteroaryl ist substituiert mit 1 bis 4 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, CN, OH, NO_2 , Amino, Alkyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, substituiertes Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Aryloxy, substituiertes Alkyloxy, Alkylcarbonyl, Alkylcarboxy, Alkylamino und Arylthio.

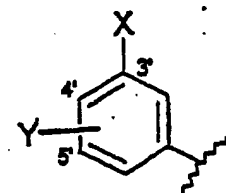
2. Eine Verbindung der Klasse (i), (ii) oder (iv) gemäß Anspruch 1 und der Struktur der



worin:

R^5 (i) oder (ii) ist:

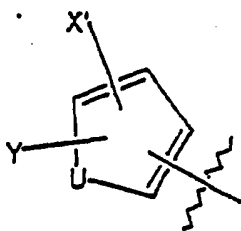
i. der substituierte Benzolring enthaltend die Substituenten X und Y, wie unten gezeigt:



X ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, CN, C_1 bis C_3 Alkoxy, C_1 bis C_3 Alkyl, NO_2 , C_1 bis C_3 Perfluoralkyl, 5-gliedriger Heterozyklus, der in seinem Grundgerüst 1 bis 3 Heteroatome enthält und C_1 bis C_3 Thioalkoxy; und

Y ist ein Substituent an der 4'- oder 5'-Position und ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, CN, NO_2 , C_1 bis C_3 Alkoxy, C_1 bis C_3 Alkyl und C_1 bis C_3 Thioalkyl; oder

(ii) der 5-gliedrige Ring der Struktur



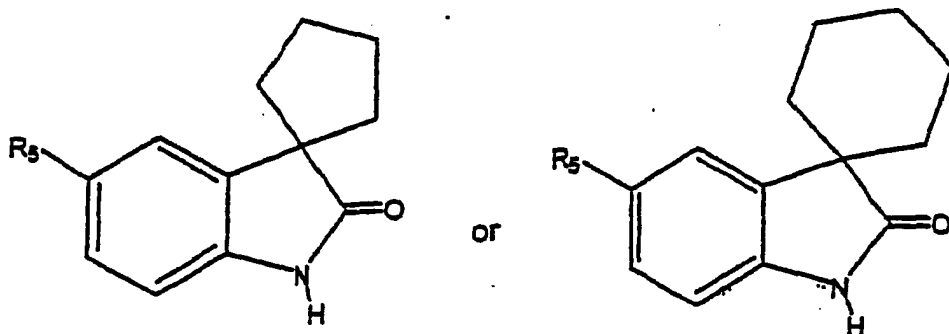
U ist O, S oder NR⁶;

R⁶ ist H oder C₁ bis C₃ Alkyl;

X' ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, CN, NO₂, C₁ bis C₃ Alkyl und C₁ bis C₃ Alkoxy unter der Bedingung, dass wenn X' CN ist, U ist nicht NR⁶;

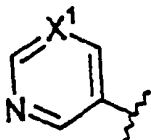
Y' ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, F, CN, NO₂ und C₁ bis C₃ Alkyl; oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon.

3. Eine Verbindung der Klasse (i) oder (iv) gemäß Anspruch 1 der Struktur:



wobei:

R⁵ der 6-gliedrige Ring der Struktur:



ist,

wobei:

X¹ CX² ist,

X² ist Halogen, CN oder NO₂;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

4. Eine Verbindung der Klasse (ii) nach Anspruch 1, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

3-Methyl-5-(3-Nitrophenyl)-1,3-Dihydro-indol-2-on;

5-(3-Methoxyphenyl)-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on;

5-(3-Chlorophenyl)-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on;

3,3-Dimethyl-5-(3-nitro-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-on;

5-(3-Chlorophenyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-indol-2-on;

5-(3-Chlorophenyl)-3,3-diethyl-1,3-dihydro-indol-2-on;

5-(3-Chlorophenyl)-3-methoxy-3-methyl-1,3-dihydro-indol-2-on;

5-(3-Chlorophenyl)-3-methoxy-3-prop-1-ynyl-1,3-dihydro-indol-2-on;

5-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on;

3-(3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-benzonitril;

5-(3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-4-methyl thiophene-2-carbonitril;

5-(3-Chloro-5-fluoro-phenyl)-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on;

5-(3-Fluoro-5-nitro-phenyl)-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on;

4-(3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-furan-2-carbonitril;

5-(3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-furan-2-carbonitril;

3-(3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-5-fluoro-benzonitril;

2-(3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-nitro-pyrrol;

5-(3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-thiophen-2-carbonitril;
 3-(3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-fluoro-benzonitril; und
 3, 3-Dimethyl-5(5-nitro-thiophene-2-yl)-1,3-dihydro-indol-2-on;
 und pharmazeutisch annehmbaren Salzen davon.

5. Eine Verbindung der Klasse (i) nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

3-(1',2'-Dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol-5'-yl])benzaldehyd;
 3-(1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)anilin;
 4-(1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-2-thiophencarbonitril;
 5-(1',2'-Dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-thiophen-3-carbonitril;
 2-(1',2'-Dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]-5'-yl)-thiophen-2-carbonitril;
 5-(1',2'-Dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-3-furancarbonitril;
 5-(1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-5'-yl)-4-propyl-2-thiophencarbonitril;
 5-(1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-5'-yl)-1H-3-nitropyrrol-2-carbonitril;
 5-(1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclopentan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-2-furancarbonitril;
 3-(1',2'-Dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol-5'-yl])benzonitril;
 3-(1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol-5-yl)-5-fluorbenzonitril;
 3-(1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol-5'-yl)-4-fluorbenzonitril;
 3-(1'-Diethoxymethyl-1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-5-fluorbenzonitril;
 3-(7'-Bromo-1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-5-fluorbenzonitril;
 3-(7'-Amino-1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-5-fluorbenzonitril;
 4-(1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol-5-yl)-2-furancarbonitril;
 3-(1',2'-Dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol-5'-yl])phenylacetonitril;
 4-(1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol-5-yl)-2-fluorbenzenacetonitril;
 5-(3-chlorophenyl)spiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on;
 5'-(3-Chloro-4-fluorphenyl)spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on;
 5'-(3-Fluorphenyl)spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on;
 5'-(3,5-Difluorphenyl)spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on;
 5-(3,4-Difluorphenyl)spiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on;
 5-[3-(Methylthio)phenyl]spiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on;
 5'-[3-(Methylsulfinyl)phenyl]spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on;
 5-[3-(Methylsulfonyl)phenyl]spiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on;
 5'-(3-Chloro-5-fluorphenyl)spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on;
 5'-(5-Nitro-1H-pyrrol-2-yl)spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on;
 5-(3-Fluor-4-nitrophenyl)spiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on;
 5-(3-Fluor-3-methoxyphenyl)spiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on;
 5-(3-Chlorophenyl)-4-methylspiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on;
 5-(2-Nitro-1H-pyrrol-3-yl)spiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on;
 5-(4-Chlorophenyl)spiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on;
 5-(2-Chlorophenyl)spiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on;
 5-(3-Bromo-5-fluorophenyl)spiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on;
 5'-(3-Fluor-5-methylphenyl)spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on;
 5'-(3-Nitrophenyl)spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on;
 5-(3-Fluor-5-nitrophenyl)spiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on;
 5'-(3-Hydroxyphenyl)spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on;
 5-[4-Fluor-3-nitrophenyl]spiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on;
 5-(3-cyano-4-fluorphenyl)spiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on;
 5'-(4-Cyano-3-fluorphenyl)-spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on;
 2,3,5,6-Tetrahydro-5-(3-nitrophenyl)spiro[3H-indol-3,4-[4H]pyran]-2(1H)-on;
 5'-(1H-Indol-4-yl)spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on;
 5-(5-Chloro-2-thienyl)spiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on;
 5-(5-Acetyl-2-thienyl)spiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on; oder
 5'-(5-Nitro-1-methyl-pyrrol-2-yl)spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on;
 5-(2'-oxo-2',3'-dihydrospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-2-thiophencarbonitril;
 4-Methyl-5-(2'-oxo-2',3'-dihydrospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-2-thiophencarbonitril;
 4-Ethyl-5-(2'-oxo-2',3'-dihydrospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-2-thiophencarbonitril;
 5-(2'-oxo-2',3'-dihydrospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-2-nitrothiophen;
 5'-(3-Chlorophenyl)spiro[4,4-dimethylcyclohexan-1',3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on;
 5'-(3-Nitrophenyl)spiro[4,4-dimethylcyclohexan-1',3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on;
 5'-(5-Chloro-3-methylbenzo[b]thien-2-yl)spiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on;

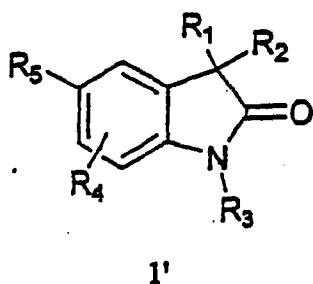
5-[4-Fluor-3(trifluormethyl)phenyl]spiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on;
 5'-(4-Cyano-3-fluorphenyl)-spiro[cyclopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on;
 5'-(3-Cyano-4-fluorphenyl)-spiro[cyclopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on;
 5'-(3-Chloro-4-fluorphenyl)-spiro[cyclopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on;
 5'-(3-Cyanophenyl)-spiro[cyclopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on;
 4-(1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclopentan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-2-thiophencarbonitril;
 5'-(3-Cyano-5-fluorphenyl)-spiro[cyclopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on;
 4-Methyl-5-(2'-oxo-2',3'-dihydrospiro[cyclopentan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-2-thiophenecarbonitril;
 5-(2'-oxo-2',3'-dihydrospiro[cyclopentan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-2-nitrothiophen;
 5'-(3-nitrophenyl)spiro[cyclopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on;
 5-(5-Nitro-1H-pyrrol-2-yl)spiro[cyclopentan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on;
 5'-(3-Chlorophenyl)spiro[1,3-dioxolan-2,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on;
 5'-(3-Chlorophenyl)spiro[1,3-dioxan-2,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on;
 5-(3-Chlorophenyl)spiro[cyclobutan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on;
 5-(3-Chlorophenyl)spiro[cyclopropan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on; und
 5-(5-Nitro-1H-pyrrol-2-yl)spiro[cyclobutan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on; und pharmazeutisch annehmbaren Salzen davon.

6. Eine Verbindung der Klasse (iv) nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 5'-(Pyrimidin-5-yl)-spiro[cyclohexan]-1,3'-[3H]indol-2'-(1H)-on, 3-(1',2'-Dihydro-2'-oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol-5'-yl]pyridin carbonitril, 5-(1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl) 4-n-butyl-2-thiophencarbonitril, 2-Nitro-5-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyclopentan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-1H-pyrrol-1-carbonsäure, tert-butyl ester, 2-Nitro-5-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyclobutan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-1H-pyrrol-1-carbonsäure, tert-butylester, 2-(3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-pyrrol-1-carbonsäure ter-butylester, und 5-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyclopentan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-1H-pyrrol-1-carbonsäure, tert-butylester und pharmazeutisch annehmbaren Salzen davon.

7. Eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, gegebenenfalls in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes und ein pharmazeutisch annehmbarer Träger oder Exipient.

8. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 gegebenenfalls in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes zur Herstellung eines Medikaments.

9. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, gegebenenfalls in Form eines pharmazeutischen Salzes oder einer Verbindung der Struktur



wobei:

R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, Alkyl, substituiertem Alkyl, OH, O(Alkyl), O(substituiertem Alkyl), O(Acetyl), Aryl, substituiertem Aryl, Heteroaryl, substituiertem Heteroaryl, Alkylaryl, Alkylheteroaryl, 1-Propinyl und 3-Propinyl

oder R¹ und R² sind miteinander verbunden um einen Ring auszubilden: -CH₂(CH₂)_nCH₂-; -CH₂CH₂C(CH₃)₂CH₂CH₂-; -O(CH₂)_mCH₂-; -O(CH₂)_pO-; -CH₂CH₂OCH₂CH₂-; -CH₂CH₂N(H)CH₂CH₂-; und -CH₂CH₂N(alkyl)CH₂CH₂-;

n ist eine ganze Zahl von 0 bis 5;

m ist eine ganze Zahl von 1 bis 4;

p ist eine ganze Zahl von 1 bis 4;

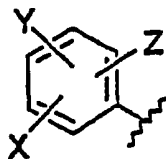
R³ ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, OH, NH₂, C₁ bis C₆ Alkyl, substituiertes C₁ bis C₆ Alkyl, C₃ bis C₆ Alkenyl, Alkynyl, substituiertem Alkynyl und COR^A;

R^A ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, C₁ bis C₃ Alkyl, substituiertem C₁ bis C₃ Alkyl, C₁ bis C₃ Alkoxy, substituiertem C₁ bis C₃ Alkoxy, C₁ bis C₃ Aminoalkyl und substituiertem C₁ bis C₃ Aminoalkyl;

R⁴ ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, CN, NH₂, C₁ bis C₆ Alkyl, substituiertem C₁ bis C₆ Alkyl, C₁ bis C₆ Alkoxy, substituiertem C₁ bis C₆ Alkoxy, C₁ bis C₆ Aminoalkyl, und substituiertem C₁ bis C₆ Aminoalkyl;

R⁵ ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus a), b), c) und d):

a) ein substituiertes Benzolring enthaltend die Substituenten X, Y und Z, wie unten dargestellt



wobei:

X ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogen, OH, CN, C₁ bis C₃ Alkyl, substituiertem C₁ bis C₃ Alkyl, C₁ bis C₃ Alkoxy, substituiertem C₁ bis C₃ Alkoxy, C₁ bis C₃ Thioalkyl, substituiertem C₁ bis C₃ Thioalkyl, S(O)Alkyl, S(O)₂alkyl, C₁ bis C₃ Aminoalkyl, substituiertem C₁ bis C₃ Aminoalkyl, NO₂, C₁ bis C₃ Perfluoralkyl, 5- oder 6-gliedrigem Heterozyklus, der in seinem Grundgerüst 1 bis 3 Heteroatome enthält, COR^B, OCOR^B, und NR^CCOR^B;

R^B ist H, C₁ bis C₃ Alkyl, substituiertes C₁ bis C₃ Alkyl, Aryl, substituiertes Aryl, C₁ bis C₃ Alkoxy, substituiertes C₁ bis C₃ Alkoxy, C₁ bis C₃ Aminoalkyl, oder substituiertes C₁ bis C₃ Aminoalkyl;

R^C ist H, C₁ bis C₃ Alkyl, oder substituiertes C₁ bis C₃ Alkyl;

Y und Z sind unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, CN, NO₂, C₁ bis C₃ Alkoxy, C₁ bis C₃ Alkyl und C₁ bis C₃ Thioalkyl;

b) einem 5-gliedrigen Heterozyklus, der in seinem Grundgerüst 1, 2 oder 3 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus O, S, SO, SO₂ und NR⁶ enthält und 1 oder 2 unabhängige Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, CN, NO₂, C₁ bis C₃ Alkyl, C₁ bis C₃ Alkoxy, C₁ bis C₃ Aminoalkyl, COR^D, und NR^ECOR^D;

unter der Bedingung, dass wenn R⁵ ein 5-gliedriger Heterozyklus mit einem NR^B-Heteroatom in seinem Grundgerüst ist und dieser an der 2-Position des Rings ist, kein CN-Substituent an der 5-Position ist;

c) einem 6-gliedrigen Heterozyklus, der in seinem Grundgerüst 1 oder 3 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus O, S, SO, SO₂ und NR⁶ enthält und der 1 oder 2 Substituenten enthält, die unabhängig voneinander sind, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, CN, NO₂, C₁ bis C₃ Alkyl, C₁ bis C₃ Alkoxy, C₁ bis C₃ Aminoalkyl, COR^D und NR^ECOR^D;

R^D ist H, C₁ bis C₃ Alkyl, substituiertes C₁ bis C₃ Alkyl, Aryl, substituiertes Aryl, C₁ bis C₃ Alkoxy, substituiertes C₁ bis C₃ Alkoxy, C₁ bis C₃ Aminoalkyl und substituiertes C₁ bis C₃ Aminoalkyl;

R^E ist H, C₁ bis C₃ Alkyl, oder substituiertes C₁ bis C₃ Alkyl;

R⁶ ist H oder C₁ bis C₃ Alkyl und

e) ein Indol-4-yl, Indol-7-yl, oder Benzo-2-Thiophen-Einheit, die Einheit ist gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Niederalkyl, CN, NO₂, Niederalkoxy und CF₃;

wobei:

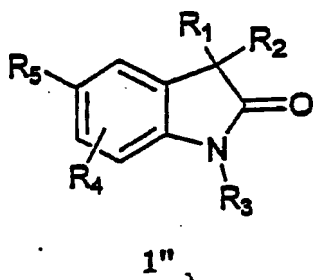
das substituierte Alkyl, substituierte Alkenyl, substituierte Alkynyl, substituierte Alkoxy, substituierte Aminoalkyl, substituierte Thioalkyl, oder substituierte Alkoxy unabhängig substituiert sind durch 1 oder mehrere Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, CN, OH, NO₂, Amino, Aryl, Heterozyklus, substituiertes Aryl, substituiertes Heterozyklus, Alkoxy, Aryloxy, substituierte Alkyloxy, Alkylcarbonyl, Alkylcarboxy, Alkylamino und Arylthio;

das substituierte Aryl ist substituiert mit 1 bis 4 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, CN, OH, NO₂, Amino, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Aryloxy, substituiertes Alkyloxy, Alkylcarbonyl, Alkylcarboxy, Alkylamino oder Arylthio;

der substituierte Heterozyklus oder Heteroaryl ist substituiert mit 1 bis 4 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, CN, OH, NO₂, Amino, Alkyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, substituiertes Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Aryloxy, substituiertes Alkyloxy, Alkylcarbonyl, Alkylcarboxy, Alkylamino und Arylthio oder

ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon zur Herstellung eines Medikaments nützlich zur Verabreichung an ein Säugetier als Kontrazeptivum.

10. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, gegebenenfalls in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder einer Verbindung der Struktur:



wobei:

R^1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, Alkyl, substituiertem Alkyl, OH, O(Alkyl), O(substituiertem Alkyl), O(Acetyl), Aryl, substituiertem Aryl, Heteroaryl, substituiertem Heteroaryl, Alkylaryl, Alkylheteroaryl, 1-Propinyl und 3-Propinyl;

R^2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, substituiertem Alkyl, OH, O(Alkyl), O(substituiertem Alkyl), O(Acetyl), Aryl, substituiertem Aryl, Heteroaryl, substituiertem Heteroaryl, Alkylaryl, Alkylheteroaryl, 1-Propinyl und 3-Propinyl;

oder R^1 und R^2 sind miteinander verbunden, um einen Ring auszubilden, umfassend $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2-$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{alkyl})\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

n ist eine ganze Zahl von 0 bis 5;

m ist eine ganze Zahl von 1 bis 4;

p ist eine ganze Zahl von 1 bis 4;

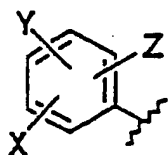
R^3 ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, OH, NH_2 , C_1 bis C_6 Alkyl, substituiertem C_1 bis C_6 Alkyl, C_3 bis C_6 Alkenyl, Alkynyl, substituiertem Alkynyl und COR^A ;

R^A ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, C_1 bis C_3 Alkyl, substituiertem C_1 bis C_3 Alkyl, C_1 bis C_3 Alkoxy, substituiertem C_1 bis C_3 Alkoxy, C_1 bis C_3 Aminoalkyl und substituiertem C_1 bis C_3 Aminoalkyl;

R^4 ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, CN, NH_2 , C_1 bis C_6 Alkyl, substituiertem C_1 bis C_6 Alkyl, C_1 bis C_6 Alkoxy, substituiertem C_1 bis C_6 Alkoxy, C_1 bis C_6 Aminoalkyl, und substituiertem C_1 bis C_6 Aminoalkyl;

R^5 ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus a), b) und c):

a) ein substituiertes Benzolring enthaltend die Substituenten X, Y und Z wie unten dargestellt:



wobei:

X ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogen, OH, CN, C_1 bis C_3 Alkyl, substituiertem C_1 bis C_3 Alkyl, C_1 bis C_3 Alkoxy, substituiertem C_1 bis C_3 Alkoxy, C_1 bis C_3 Thioalkyl, substituiertem C_1 bis C_3 Thioalkyl, S(O)alkyl, S(O)₂alkyl, C_1 bis C_3 Aminoalkyl, substituiertem C_1 bis C_3 Aminoalkyl, NO_2 , C_1 bis C_3 Perfluoralkyl, 5- oder 6-gliedrigen Heterozyklus, der in seinem Grundgerüst 1 bis 3 Heteroatome enthält, COR^B , OCOR^B und NR^CCOR^B ;

R^B ist H, C_1 bis C_3 Alkyl, substituiertes C_1 bis C_3 Alkyl, Aryl, substituiertes Aryl, C_1 bis C_3 Alkoxy, substituiertes C_1 bis C_3 Alkoxy, C_1 bis C_3 Aminoalkyl, oder substituiertes C_1 bis C_3 Aminoalkyl;

R^C ist H, C_1 bis C_3 Alkyl, oder substituiertes C_1 bis C_3 Alkyl;

Y und Z sind unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, CN, NO_2 , C_1 bis C_3 Alkoxy, C_1 bis C_3 Alkyl, und C_1 bis C_3 Thioalkyl;

b) ein 5- oder 6-gliedriger Heterozyklus, der in seinem Grundgerüst 1, 2 oder 3 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus O, S, SO, SO_2 und NR^D enthält und 1 oder 2 Substituenten unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, CN, NO_2 , C_1 bis C_3 Alkyl, C_1 bis C_3 Alkoxy, C_1 bis C_3 Aminoalkyl, COR^D und NR^ECOR^D enthält;

unter der Bedingung, dass wenn R^5 ein 5-gliedriger Heterozyklus mit einem Grundgerüst mit einem NR^D Heteroatom an der 2-Position des Ringes ist, dieser keinen CN-Substituenten an der 5-Position aufweist;

R^D ist H, C_1 bis C_3 Alkyl, substituiertes C_1 bis C_3 Alkyl, Aryl, substituiertes Aryl, C_1 bis C_3 Alkoxy, substituiertes C_1 bis C_3 Alkoxy, C_1 bis C_3 Aminoalkyl und substituiertes C_1 bis C_3 Aminoalkyl;

R^E ist H, C_1 bis C_3 Alkyl, oder substituiertes C_1 bis C_3 Alkyl;

R^6 ist H oder C_1 bis C_3 Alkyl und

c) eine Indol-4-yl, Indol-7-yl- oder Benzo-2-thiophen-Einheit, diese Einheit kann gegebenenfalls substituiert

sein mit 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Niederalkyl, CN, NO₂, Niederalkoxy und CF₃;

wobei:

das substituierte Alkyl, substituierte Alkenyl, substituierte Alkynyl, substituierte Alkoxy, substituiertes Aminoalkyl, substituiertes Thioalkyl oder substituiertes Alkyloxy unabhängig substituiert sind mit 1 oder mehreren Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, CN, OH, NO₂, Amino, Aryl, Heterozyklus, substituiertem Aryl, substituiertem Heterozyklus, Alkoxy, Aryloxy, substituiertem Alkyloxy, Alkylcarbonyl, Alkylcarboxy, Alkylamino und Arylthio;

das substituierte Aryl ist substituiert mit 1 bis 4 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, CN, OH, NO₂, Amino, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Aryloxy, substituiertem Alkyloxy, Alkylcarbonyl, alkylcarboxy, alkylamino oder Arylthio;

der substituierte Heterozyklus oder Heteroaryl ist substituiert mit 1 bis 4 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, CN, OH, NO₂, Amino, Alkyl, substituiertem Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, substituiertem Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Aryloxy, substituiertem Alkyloxy, Alkylcarbonyl, Alkylcarboxy, Alkylamino und Arylthio,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon,

zur Herstellung eines Medikaments nützlich zur Verabreichung bei einem Säugetier zur Behandlung oder Vorbeugung von benigner oder maligner neoplastischer Erkrankung.

11. Verwendung nach Anspruch 10, wobei die benigne oder maligne neoplastische Erkrankung ausgewählt ist aus einem Geschwulst in der Gebärmuttermuskulatur, Endometriose, benigner Prostatahypertrophie, Karzinom und Adenokarzinom des Endometriums, Eierstock, Brust, Colon, Prostata, Hypophyse, Meningiom oder anderem Hormon-abhängigen Tumoren.

12. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, gegebenenfalls in Form des pharmazeutisch annehmbaren Salzes zur Herstellung eines Medikaments nützlich zur Verabreichung bei einem Säugetier als Hormonersatztherapie.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen